

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE 413

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MARIE-SUZANNE MICOULAUD

Née le 9 Avril 1926, à Dange (Vienne)

Présentée et soutenue publiquement le

1954

PROPRIÉTÉS ANTIBIOTIQUES
DU
PARAMINOSALICYLATE D'ISONIAZIDE

ETUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

Président : M. Etienne BERNARD, Professeur

PARIS
1954

FACULTE de MEDECINE de PARIS

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Marie - Suzanne M I C O U L A U D

née le 9 Avril 1926

à DANGE (Vienne)

présentée et soutenue publiquement le

1954

PROPRIETES ANTIBIOTIQUES

du PARAMINOSALICYLATE d'ISONIAZIDE

- Etude expérimentale et clinique -

Président / M. Etienne BERNARD, Professeur



DOYEN HONORAIRE

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT, GUILLAIN, HERVIER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER; MARION; MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER, (G)
Anatomie pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	VERNE (J)
Candérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R)
Carcinologie	OBERLING (C)
Chimie médicale	DOLONOVSKY (M)
Hôtel-Dieu.....	BROCC (P)
Saint-Antoine...	CADENAT (F)
Cliniques chirurgicale Salpêtrière	MONDORIF)
Câchin	QUENU (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitique	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
	Hôtel-Dieu	BENARD (H)
Clinique médicale	Bichat	LAROCHE (G)
	Cochin	MOREAU (R)
	Broussais	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		JUSTIN BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)	
	Tarnier.....	LANTUEJOUL (P)
Cliniques obstétricales	Baudelocque...	LEVY-SOLAL (E)
	Port-Royal....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique		VELTER (E)
Clinique oto-rhyno-laryngologique		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique		FEY (B)
Embryologie		GIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		MOUQUIN (M)
Histologie		CHAIPIY (C)
Hygiène et clinique de la première enfance		CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C)
Médecine du travail		DESCILLE (H)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale		N...
Pathologie exotique		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J)
Pathologie médicale		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générale		N...
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R)
Physico-chimie médicale(chaire à titre personnel)		DOGNON (A)
Physiologie		BINET (L)
Physique médicale		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale		MOULONGUET (P)
Thérapeutique		TURDIN (R)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES de CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)		HUIGUIER (J)
	DELMAS (A)		LAURENCE (G)
			LEGER (L)
	N...	Pathologie	MORTAT-JACOB (J)
Anatomie	GAUTIER-VILLAR	chirurgicale	CLIVIER (Cl)
pathologique	(Melle P) Pr s Ch		PADOVANI
	BUSSER (F)		POILLEUX (M)
	GOUYGOU (C)	RUDLER (J.C.)	ROUX (M)
		VERNE (J.M.)	

MM.

MM.

Bactériologie	FASQUELLE (R) NEVOT	Pathologie expérimentale	MERKLEN (P)
Bidologie médicale	BOURLIERE (F)		BERNARD (J) BOUDIN (G) CATAIGNE (P) CONTE (M) DECOURT (J) DOMART (A) DREYFUS (G) FAUVERT (R) HAMBURGER (J) KOURILSKY (R) LAMOTTE (M) LAROCHÉ (C) MILLIEZ (P) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (St) TURIAT (J)
Chimie médicale	ETTORI (J) Pr s ch) JAYLE (M.F.) d° SCHAPPIRA (G) DUFERRAT (F)		
Dermato-syphilig.		Pathologie médicale.	
Histologie ..	BULLIART (H) PrsCh COUJARD (R) N...		
Hydrologie	DEBRAY (C)		
Hygiène	BOYER (J) DEPARIS (M)		
Médecine légale et du travail	DEROBERT (L) GAULTIER (M) HADENGUE (L)		
Neurochirurgie	DAVID (M)	Pédiatrie	JOSEPH (R) LAFLANE (R) MARIE (J)
Neurologie	SEZE (S de)		
	GRASSET (J) LEPAGE (F) MAYER (M) MERGER (H) MORIN (L) RAVINA (J) VARANJOT (J)	Pharmacologie ...	LEVY (Meille J) Pr s ch CHEYMOL (J.H.) Pr s ch
Obstétrique		Physiologie	BARGETON (D) Pr s ch PARROT (J.L.)
Ophtalmologie	OFFERT (G) DESVIGNES (T)	Physique médicale	DJOURNO (A) Pr s ch GOUGEROT (E)
Orthopédie	JUDET (R)	Pneumo-physiol.	KREISS (B)
Oto-rhino-laryngol.	HALIHEN (E) Prsch AUBRY (M) MADURO (R)	Psychiatrie	BARUK (H)
		Psychiat. infant.	MICHAUX (L)
Parasitologie	BRUMET (L) CHABAUD (A)	Stomatologie	CERNEA (T) CHAIUT (M)
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P) BAUMANN (J) GOSSET (J)	Thérapeutique (chargé de l'enseignement)	PERRAULT
		Urologie	KUSS (R)

III.- PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le service des examens.

MM. BRINDEAU (A) Obstétrique, GATELLIER (J) Clinique
Chirurgicale) LE LORIER (V) Obstétrique, VAUDESCAL (R)
Obstétrique.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES.

CHARGES de COURS DE CLINIQUE ANNEE.

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A)	Clinique médicale	HAGUENAU (M)
	MENEGAUX (G)		Pr s ch
	DATTEL (J)		MARCHAL (G)
	SICARD (A)		SOULIE (E)
Clinique médicale	BROUET (G)	Clinique obstétricale	DIGONNET (L)
	CACHERA (R)		ECALLE (G)
	BARCIN (J)	Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
		Urologique	COUVELAIRE (R)

	III.
Secrétaire général de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire	Melle CHAINTREUIL (G)

Conservateur chargé de la direction Docteur HAHN (A)

Conservateur Melle GOICHON

Bibliothécaires Melles DUMAITRE (F),
LE NOIR (G), METIN (F), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A MES PARENTS

dont l'autorité, la bonté, l'intelligence,
me permirent de poursuivre mes études
médicales dans une atmosphère de confiante
liberté.

A MON FRERE

pour son esprit, sa gaieté, son ardeur au
travail et l'exemple qu'il fut toujours
pour moi.

A MA BELLE-SOEUR

A MON FIANCE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Professeur de la Clinique de la Tuberculose

à la Faculté de Médecine de Paris,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur d'accepter la présidence de
cette Thèse.

A MON MAITRE

Monsieur Raoul KOURILSKY
Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine
de PARIS, Médecin des Hôpitaux

qui nous réserva un si bienveillant accueil,
nous inspira le sujet de ce travail .
Dans son Service, nous avons trouvé la valeur
de la clinique basée sur l'observation
intuitive et la rigueur des dernières
découvertes scientifiques.

A Madame le Docteur S. KOURILSKY

Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS

Ancien Chef de Clinique

Assistante à l'Hôpital SAINT-ANTOINE

Dont la volonté, l'autorité et l'esprit
d'organisation joints à la douceur des
qualités féminines nous ont toujours été
d'un précieux réconfort.

A Monsieur le Docteur COULAUD

dont les conseils éclairés, et la
courtoisie de son assistance ont
entouré mes études dans ce Service.

A MES MAITRES

A Monsieur le Professeur MOUQUIN

Pour le parfait enseignement clinique
qui marqua de son empreinte le début de
nos études.

A Monsieur le Docteur OURY

dont la bonté et le soutien constant nous
furent une aide précieuse dans l'exercice
d'une médecine tout aussi sociale que
professionnelle.

Nous présentons ici les conclusions d'un travail d'un an sur l'activité antituberculeuse d'un nouvel antibiotique :

LE PARAMINOSALICYLATE D'ISONIAZIDE.

Dérivé de la combinaison chimique de l'acide paraminosalicylique et de l'Hydrazide, de l'acide isonicotinique, ce nouveau produit présente des propriétés bactéricides aussi nettes que l'Isoniazide vis-à-vis du Mycobactérium Hominis, et, cependant, il est différent de l'I.N.H.

L'apparition rapide de la résistance des bacilles vis-à-vis de l'Isoniazide a orienté tout de suite les cliniciens vers l'emploi des associations d'antibiotiques, et les chimistes vers la recherche d'un produit de même activité, mais dont l'effet ne serait pas rapidement atténué par l'apparition de la résistance bactérienne.

Les Américains se sont orientés vers des associations, I.N.H. Streptomycine, sans résultats

intéressants.

Les Italiens (A. di Marco, B. Zanchi, V. Zavaglio de Milan) ont étudié expérimentalement un Hydrazide de l'acide paraminosalicylique, dont les propriétés physico-chimiques sont différentes de notre paraminosalicylate d'Isoniazide.

ETUDE CHIMIQUE

Cette étude a été faite par CHARONNAT et BOIME.

Dans un compte-rendu à l'Académie des Sciences, les auteurs définissent les caractères chimiques de ce produit : "L'Isonicotylhydrazide" qui peut se comporter comme un acide et plus souvent comme une base donne des sels avec divers acides organiques; le composé formé avec l'acide paraminosalicylique est jaune; l'union s'effectue par l'intermédiaire de l'atome d'azote hétérocyclique.

L'Isonicotilhydrazide et l'Acide Paraminosalicylique s'unissent molécule à molécule, en donnant une substance cristallisée qui frappe, par sa couleur jaune, assez foncée pour les gros cristaux. La couleur est d'autant plus surprenante sur les constituants sont incolores, que la salification ne paraît pas devoir créer de groupements chromophores et que la moindre modification dans la formule des générateurs entraîne la disparition de la couleur et parfois même la possibilité de combinaison.

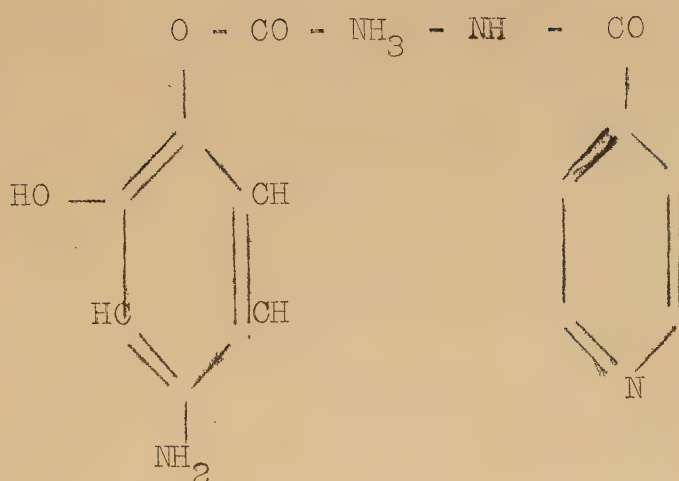
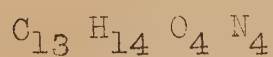
Ce paraminosalicylate d'isoniazide s'obtient facilement par dissolution de quantités moléculaires de l'hydrazide et de l'acide, en milieu

hydroalcoolique chaud suivi de refroidissement approprié ou d'évaporation. Il conserve son individualité au sein de l'eau où il, est peu soluble; la solution aqueuse donne avec l'acide diazobenzène sulfonique une coloration sensiblement différente de celle fournie par l'acide paramino-salicylique. La substance ne résulte donc pas d'une association, d'existence limitée à l'état cristallin, mais d'une addition chimique dont il convient de préciser la nature".

Les auteurs, dans un deuxième article reviennent sur ce caractère de COMBINAISON, non seulement par les propriétés chimiques mais aussi par l'analyse physique : " Parce qu'il a un point de fusion entièrement différent de celui de ses constituants ou de leur simple mélange (174°5).

Parce que le spectrogramme X montre une série de bandes distantes de celles des deux constituants, ce qui traduit d'une manière extrêmement sensible et précise le fait que la répartition de la matière dans le réseau cristallin a pris un caractère tout différent de ce qu'elle était dans les substances génératrices".

La formule du paraminosalicylate d'Isoniazide
est la suivante :



Il est intéressant dans ces conditions de déterminer si la combinaison des principes actifs, contre MYCOBACTERIUM HOMINIS modifie ou non leur toxicité, diminue ou non leur activité antibiotique, et, de contrôler l'effet produit vis-à-vis du bacille au niveau des tissus dans un système oxydo-réducteur déterminé par la présence simultanée dans la même molécule : de l'acide paraminosalicylique (substance éminemment oxydable) et d'isoniazide (substance éminemment réductrice).

ETUDE EXPERIMENTALE.

LA TOLERANCE du PRODUIT.

Nous avons étudié la toxicité du produit d'une part chez la souris (toxicité aigüe), d'autre part chez le cobaye (toxicité chronique).

TOXICITE AIGUE.

Le souris recevait une seule dose en une injection intra-musculaire.

Jusqu'à la dose de 200 mmg/kg l'animal ne manifeste aucune réaction : ni excitation, ni troubles respiratoires, ni somnolence.

A 250 mmg/kg, 30 % des souris meurent.

La dose létale 50 (D.L.50) se situe aux environs de 325 mmg/kg.

SIGNES de l'INTOXICATION :

Les signes qui annoncent la mort la précèdent de peu : ils sont principalement neurologiques : agitation inquiétude.

L'animal avance, recule, tourne en rond,

s'immobilise; simultanément la respiration est accélérée, profonde. Tout à coup, après une courte phase d'apnée, et d'immobilité totale, avec les yeux mi-clos; d'un bond, la souris franchit la cage et va s'assommer contre la paroi, le corps agité de convulsions, les pattes en extension, la tête éléchiée en avant. A 10 secondes de crises d'épilepsie (phase tonique) fait suite le relâchement musculaire et sphinctérien.

Il est rare que l'animal survive à une telle crise.

Fait intéressant, ce tableau reproduit à quelques signes près celui de l'intoxication par l'I.N.H.. Mais à 125 mmg/kg seulement en une injection, 20 % des souris meurent dans un tableau analogue : même excitation brutale, propulsion brusque, et, l'animal meurt en extension.

La D.L.50 de l'I.N.H. est aux environs de 250 mmg/kg. Les doses léthales sont plus étalées et les crises convulsives peuvent se répéter chez un même animal. Les contractures musculaires sont plus accusées.

En résumé : le paraminosalicylate d'isoniazide est moins toxique que l'isoniazide seul. (Voir tableau I).

TOXICITE AIGUE - Souris IM I/4 cc

uit	Doses mg/kg de poids	Nombre de souris	Mort en 24 h.	% de survie au bout de 24 h.	Remarques sur les phénomènes accompa- gnant la mort.
	50mg/kg	5	0	100 %	Aux doses mortelles les signes précédant la mort sont ceux de l'intoxication à l'I.N.H. avec ap- parition plus pro- gressive des signes. Tremblement, crises type épilepsie, sauts impressionnants avec pattes en extension la tête repliée sur le thorax.
	100	10	0	"	
	150	5	0	"	
	200	10	0	"	
	250	10	3	70 %	
	300	6	2	66,6 %	
	350	5	3	40 %	
	400	10	9	10 %	
	450	5	4	20 %	
	50	5	0	100 %	Doses léthales en- trainant la mort avec une excitation motrice. L'animal traverse d'un bond la cage, s'assomme contre la paroi et en convulsion meurt en 10 à 20', les pattes en extension.
	75	5	0	100 %	
	100	5	0	100 %	
	125	10	2	80 %	
	150	5	1	80 %	
	175	5	1	80 %	
	187	5	2	60 %	
	200	5	3	40 %	
	225	5	2	60 %	
	250	5	3	40 %	

TOXICITE CHRONIQUE

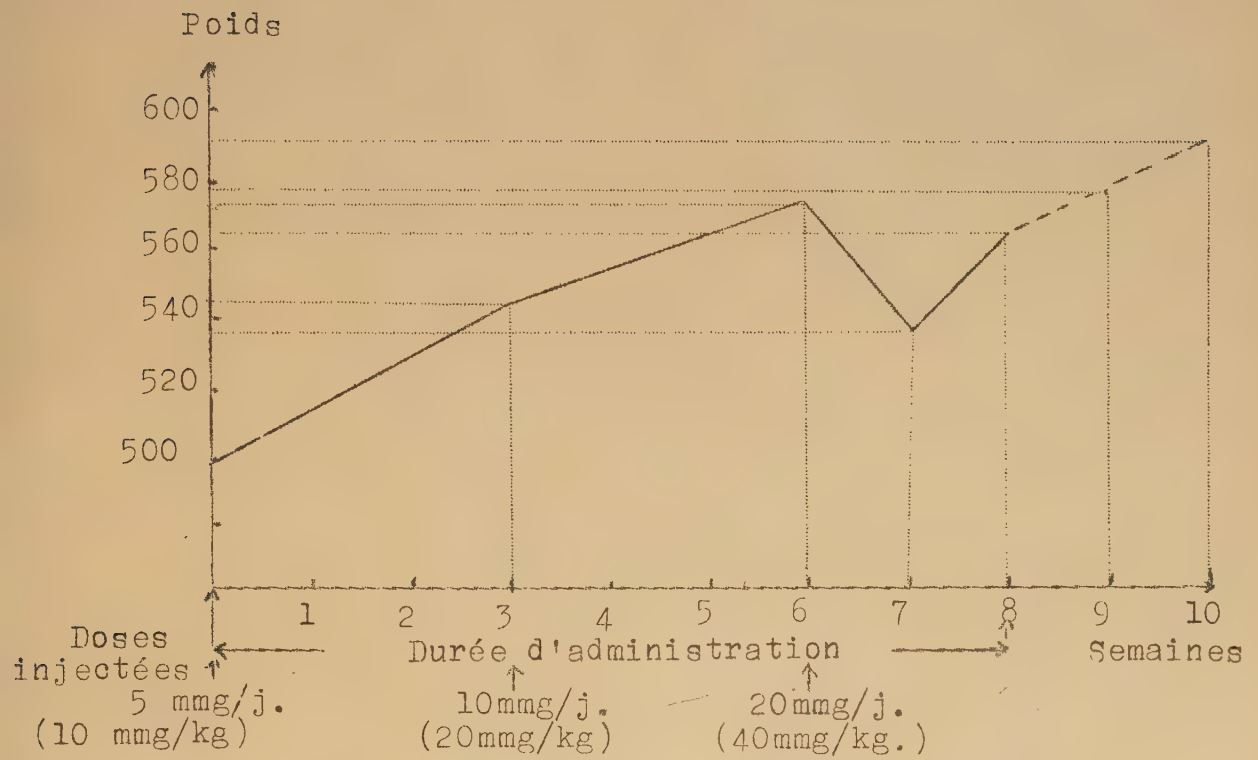
Nous l'avons étudiée chez le cobaye par administration buccale,

en donnant

- soit des doses croissantes chez un même animal.
- soit des doses étagées dans un lot, mais constantes chez un même animal.

L'étude fut poursuivie pendant deux mois.

Dans le premier cas des doses de 10, puis 20, puis 40 mg/kg sont parfaitement tolérées. Toutefois le passage de 20 à 40 mg/kg s'accompagne d'une légère chute de poids (tout rentre dans l'ordre en une semaine) - (Voir tableau 2).



Dans le deuxième cas, on isolat trois lots :

12 mmg/kg (lot I)

22 mmg/kg (lot II)

45 mmg:kg (lot III)

seuls les deux premiers lots prennent du poids.

EN RESUME :

Doses toniques jusqu'à 22 mmg, et doses mal tolérées à 40 mmg/kg.

°

°

°

ETUDE de l'ACTIVITE THERAPEUTIQUE du PRODUIT IN-VIVO

SUR la TUBERCULOSE EXPERIMENTALE du COBAYE.

Nous l'avons étudiée chez l'animal tuberculisé artificiellement à l'aide de souches de bacilles tuberculeux virulentes et titrées. Souche BREVANNES, souche PASTEUR, souche H. 37 Rv.

L'inoculation était faite dans le flanc droit de l'animal en injection sous-cutanée. L'inoculum consistait en 1 cc de suspension de bacille tuberculeux à raison de 1/2 mg/cc de bacilles dans de l'eau physiologique. Les cultures de bacilles tuberculeux étaient entretenues sur milieu à la pomme de terre.

Dans nos dernières expériences nous avons modifié notre technique et avons inoculé les cobayes directement avec une dilution de culture en milieu de DUBOS au tween albumine. Ce mode d'opération raccourcit considérablement les manipulations et a l'avantage de fournir des bacilles en fines dispersions et à concentrations plus constante que dans le premier cas.

L'animal est alors traité par voie orale. Ce mode d'administration est aisé. Les doses étant petites l'animal absorbe très facilement le produit

qui lui est donné avec de petites curettes contenant le poids exact. Nous n'avions d'ailleurs pas le choix du mode d'administration, le produit étant difficilement soluble.

ACTIVITE sur une TUBERCULOSE au DEBUT de

son EVOLUTION.

21 cobayes furent ainsi tuberculisés puis traités 2 jours plus tard.

9 à 5 mmg/jour	{	(8 à 15 mmg/kg
4 à 10mmg/jour	{ les doses s'étagent de	(20 à 30mmg/kg
8 à 30mmg/jour	{	(50 à 60mmg/kg

Les résultats démontrent l'activité indéniable du produit, mais il faut agir au moins 2 mois.

A 5 mmg/jour : le poids n'a augmenté que de 0,81 %
au bout de un mois,

Il a augmenté de 18,40 % au bout de
2 mois.

Toutefois cette dose semble trop faible et la guérison macroscopique s'accompagne d'une réinoculation positive après 30 jours.

A 10 mmg/jour : les animaux perdent tous du poids
le premier mois;
mais après 40 jours de traitement,
la réinoculation est négative.

A 20 mmg/jour : la prise de poids est specta-
-culaire.

un mois 3,36 %

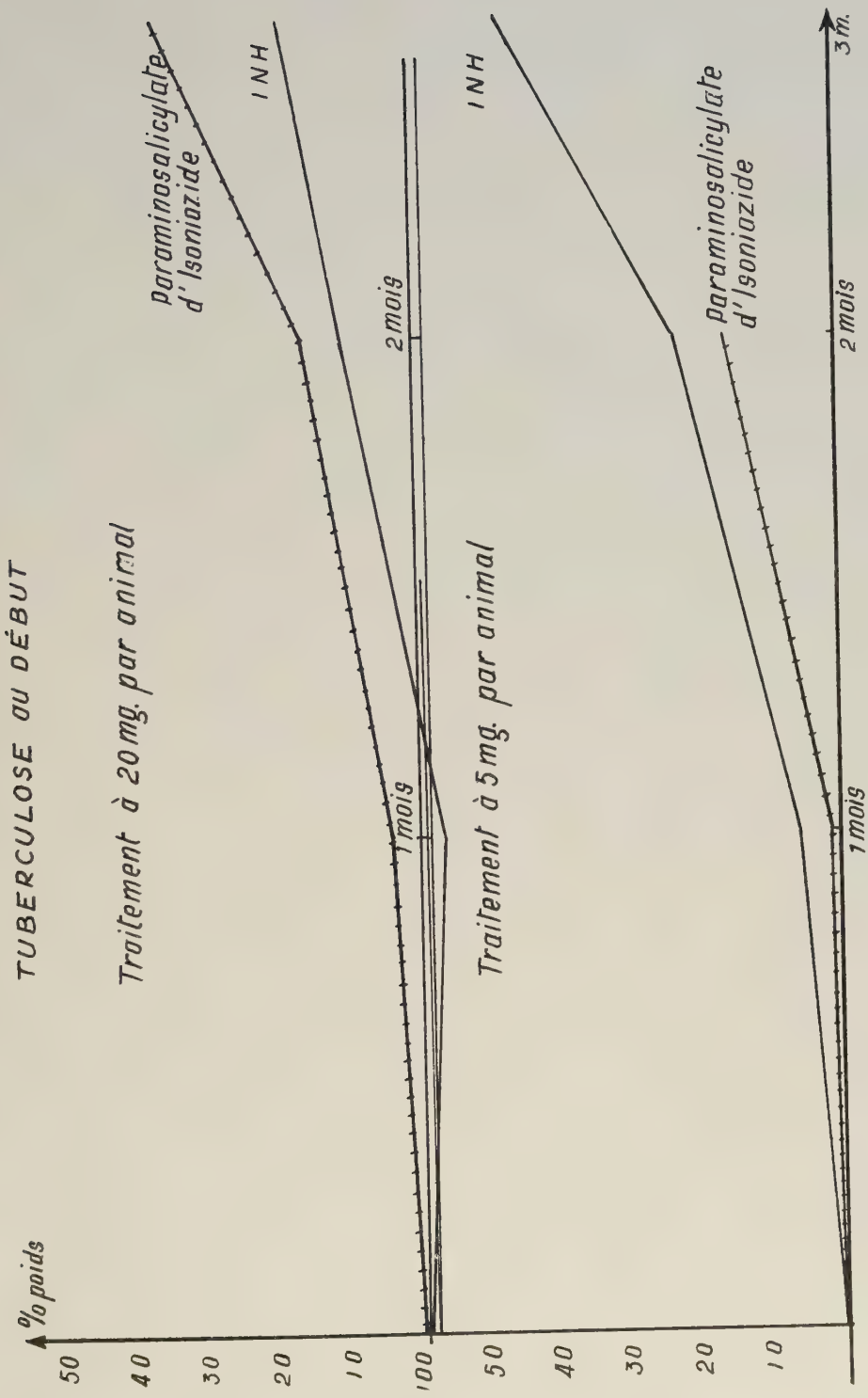
deux mois 16,09 %

deux mois 3 semaines 36,71 % (tableau 3)

Les doses s'étagaient entre 50 et 72 mmg/kg
Elles étaient très bien supportées.

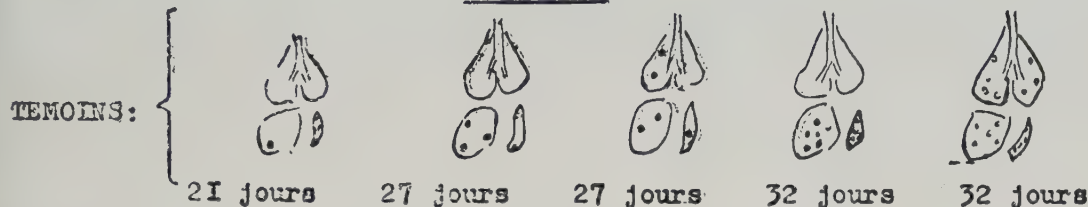
- Après 42 jours de traitement, la réinoculation
était positive.
- Après 53 jours de traitement, la réinoculation
était négative. (Tableau 4)

La réinoculation est effectuée avec un
broyat de rate de l'animal que l'on inocule dans le flanc
de l'animal neuf. Celui-ci est sacrifié 27 à 31 jours
après. L'autopsie révèle alors la présence ou l'absence
de tuberculisation (Tableau 5)

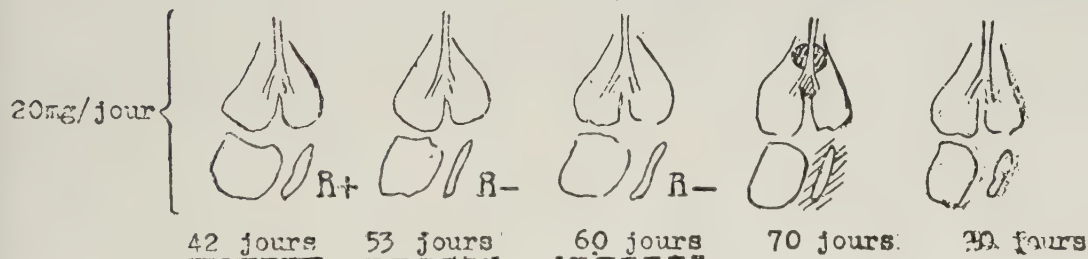
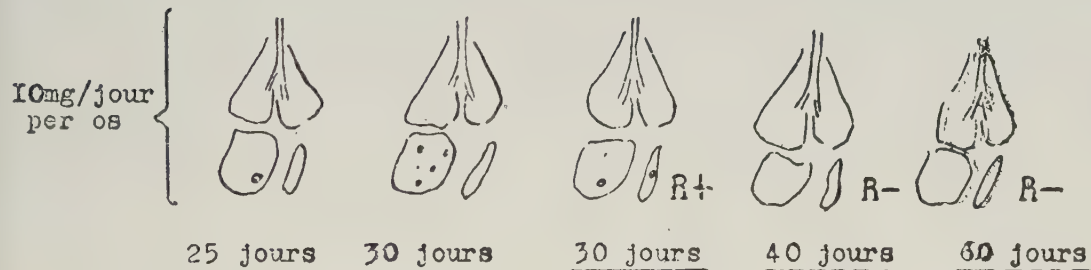
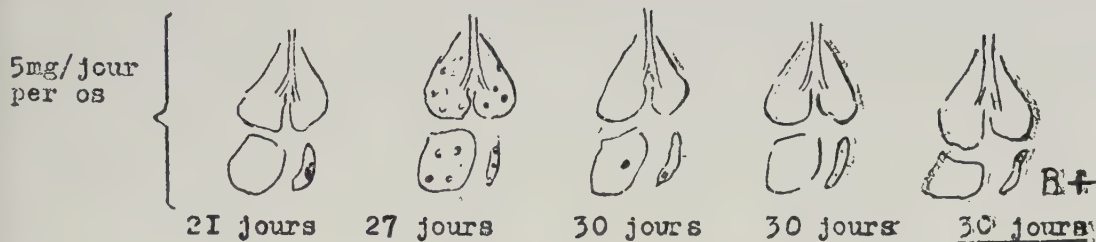


EFFETS OBTENUS sur le DEVELOPPEMENT de la TUBERCULOSE EXPERIMENTALE

du COBAYE

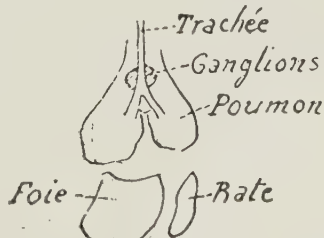


TRAITEMENT PAR des doses variées du PRODUIT



R+ Réinoculation positive

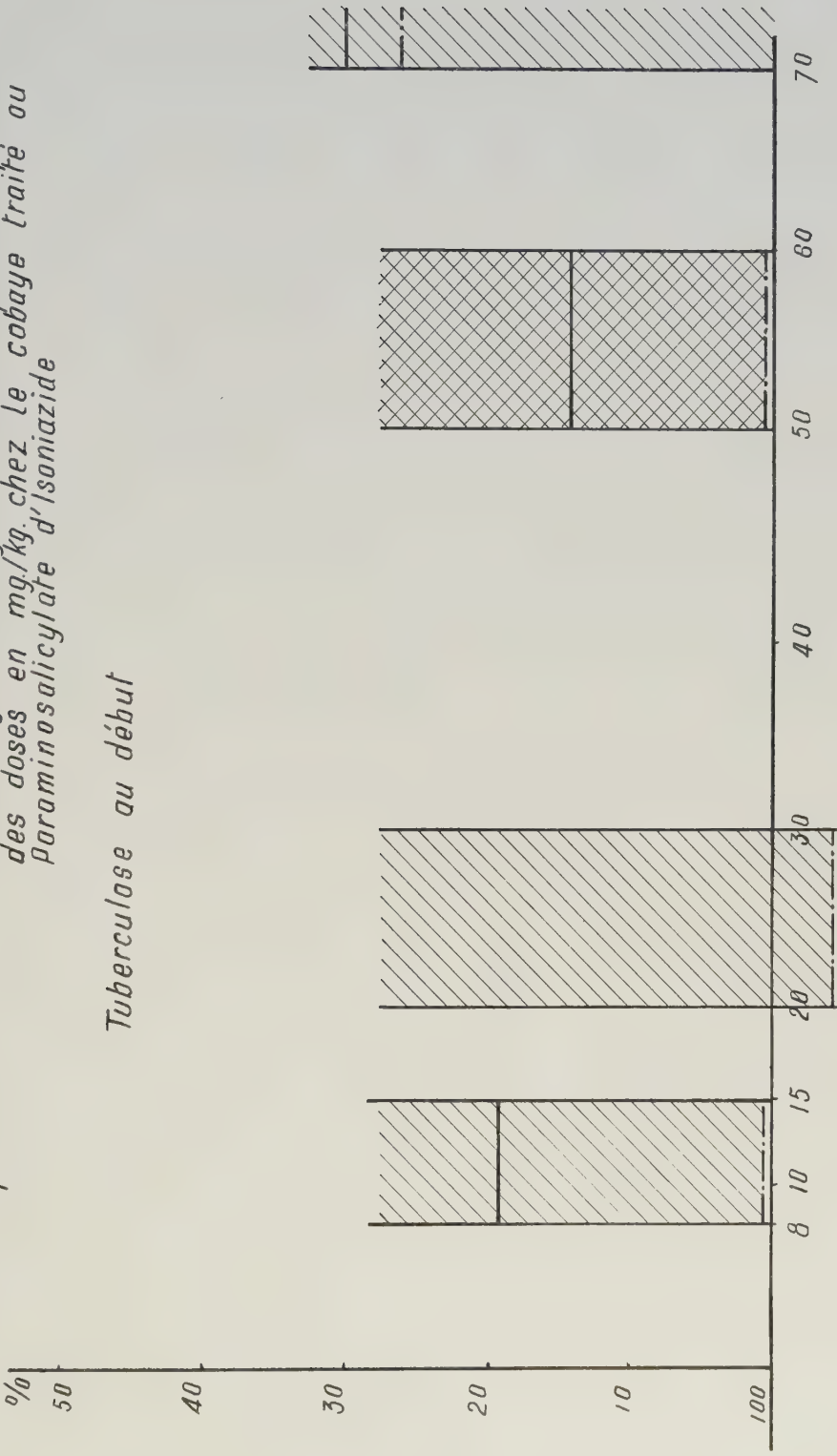
R- Réinoculation négative



Augmentation des poids

Pourcentage des augmentations de poids en fonction
des doses en mg/kg. chez le cobaye traité ou
paraminosalicylate d'isoniazide

Tuberculose au début



EN RESUME :

La dose optimum chez le cobaye se situe aux environs de 50 mmg/kg pour le traitement d'une tuberculose au début de son évolution. Mais la durée du traitement importe plus que la dose journalière et, le traitement doit être prolongé au-delà de 6 semaines pour empêcher tout développement de la tuberculose chez l'animal.

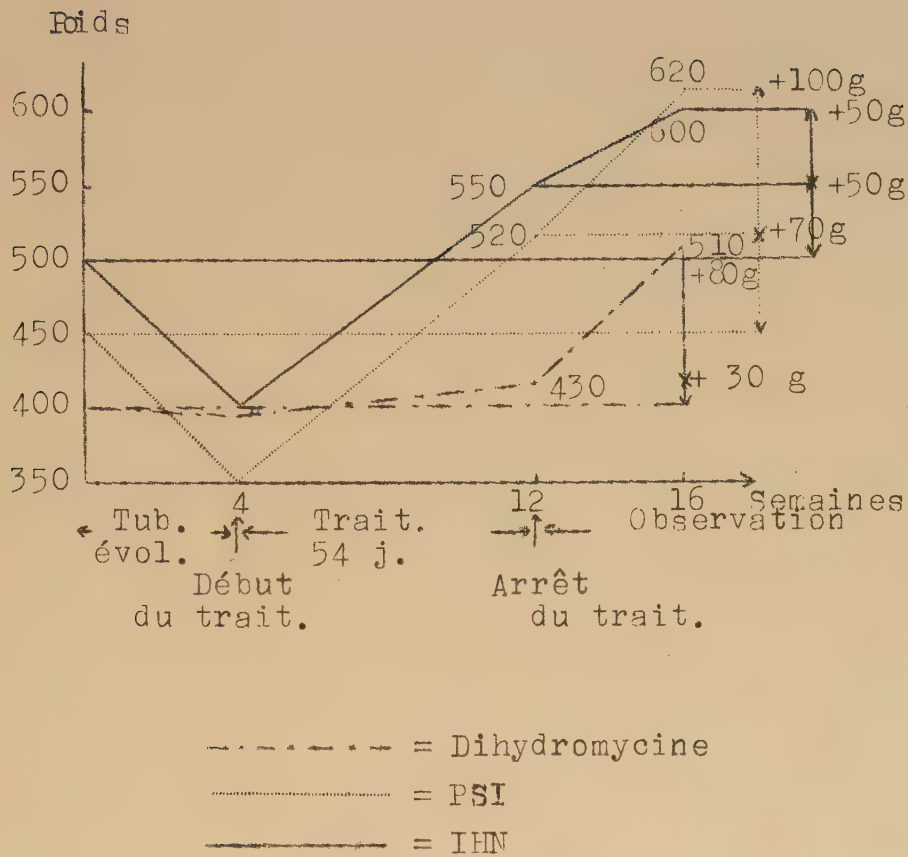
ACTIVITE sur une TUBERCULOSE en cours d'EVOLUTION

COMPARAISON avec les autres ANTIBIOTIQUES.

L'expérimentation a été poursuivi chez le cobaye

- 6 témoins permettant la comparaison entre cobayes traités et non traités.
- 31 reçurent du P.I.E.M. après 27, 30 et même 53 jours d'évolution de tuberculose expérimentale (une souche s'étant avérée peu virulente)
- 12 reçurent de l'I.N.H.
- 3 reçurent de la Dihydromycine (de nombreux travaux ayant été déjà effectués avec ces antibiotiques, nous n'avons pas cru utile de multiplier les expériences.

La comparaison des courbes de poids permet la
comparaison entre l'activité des trois antibiotiques
(tableau N° 6)



Courbes de poids comparatives de 3 cobayes tuberculeux traités après 30 jours d'évolution tuberculeuse par :

Dihydromycine	20 mg/j.
INH	10 mg/j.
PSI	20 mg/j.

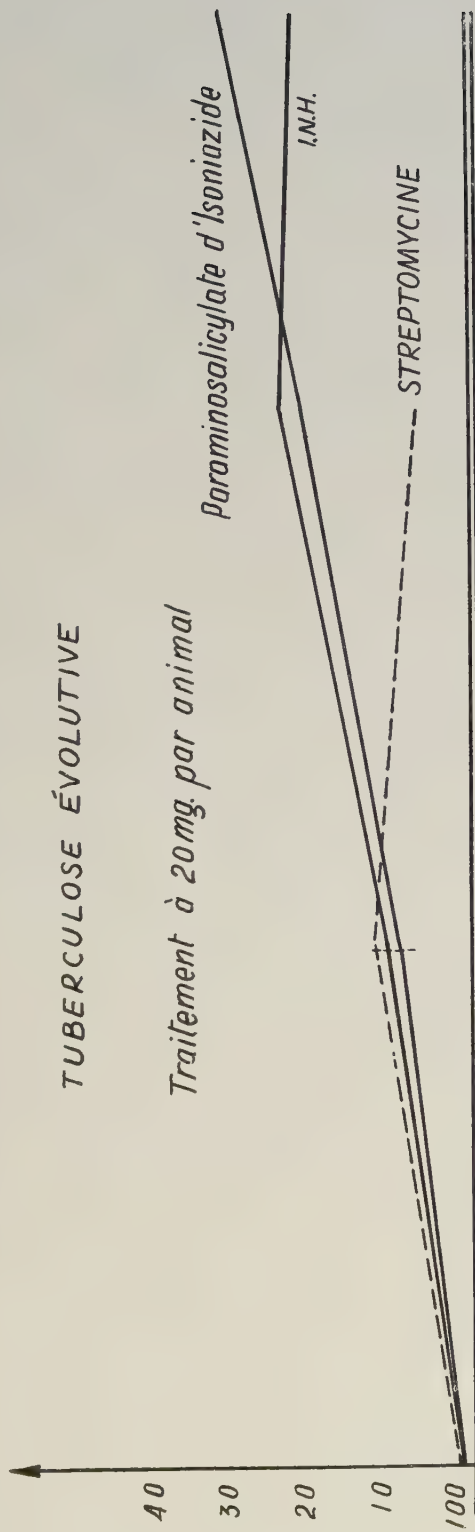
Le pourcentage d'augmentation du poids est également démonstratif :

		après 1 mois	après 2 mois	après 3 mois	Doses en mmg/kg
E.M	10 mmg/jour	15,16 %	16,16 %		20 à 30
	20 mmg/jour	8,42 %	20,80 %	31,12 %	40 à 70
	30 mmg/jour	4,78 %	7,83 %		60 à 79
H.	10 mmg/jour	13,8 %	13,41 %		
	20 mmg/jour	9,9 %	23,22 %		
ro- ne.	20 mmg/jour	10,18 %	5,37 %		

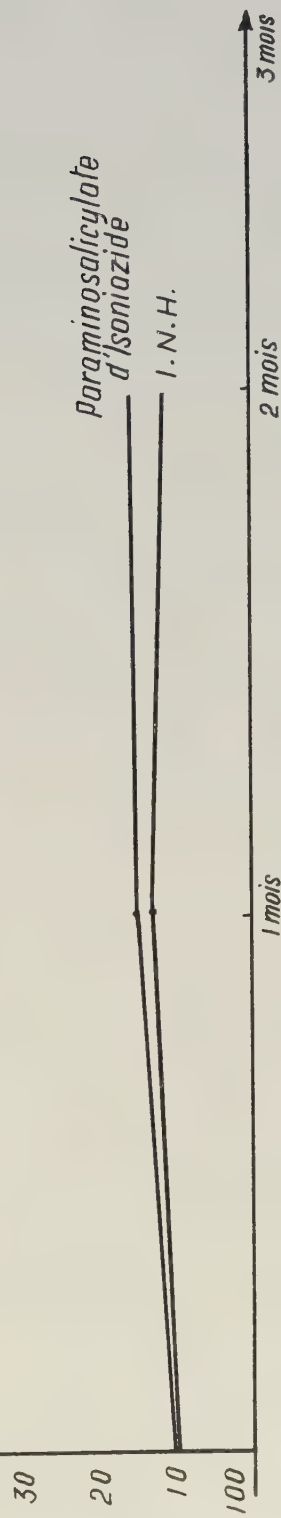
La courbe de ces différents pourcentages est encore plus nette (tableau 7)

TUBERCULOSE ÉVOLUTIVE

Traitement à 20 mg. par animal



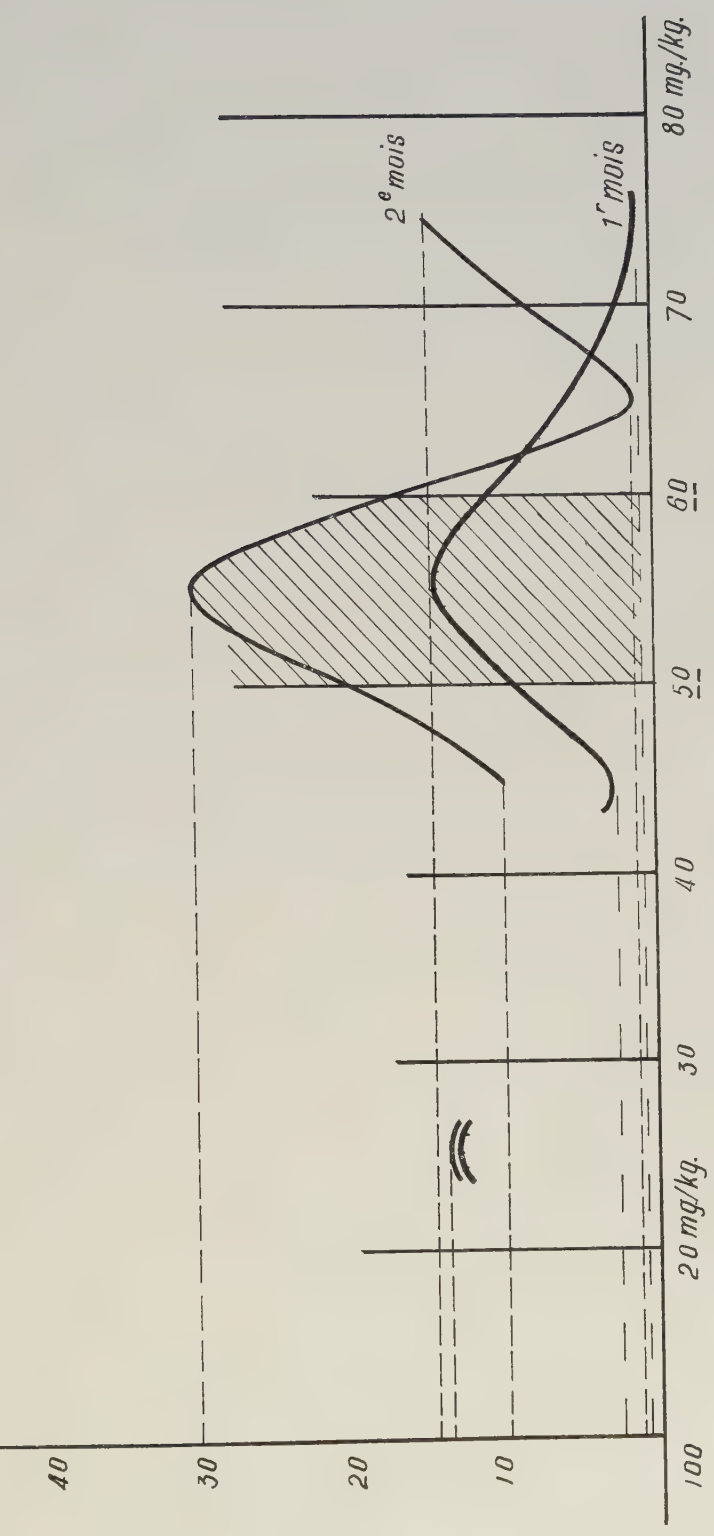
Traitement à 10 mg. par animal



Là encore la dose la plus active s'établit
aux environs de 50 à 60 mmg/kg. (tableau 8).

Augmentation de poids II Pourcentage des augmentations de poids en fonction des doses en mg/kg. chez le cobaye traité au paraminosalicylate d'isoniazide

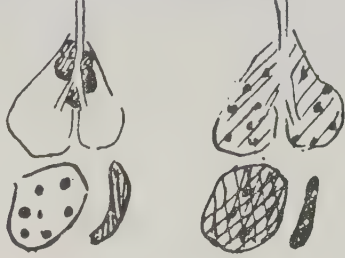
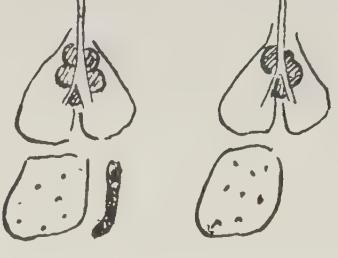
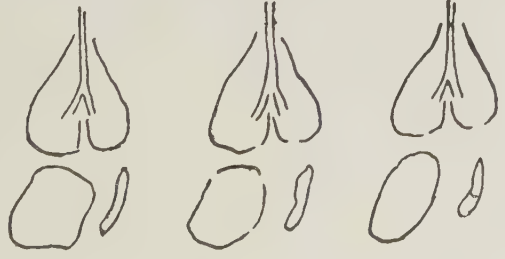
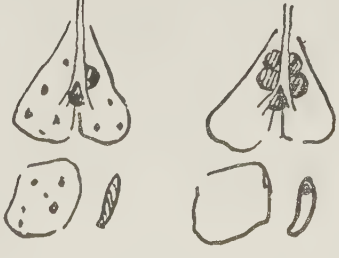
Tuberculose évolutive



Chez 8 animaux nous avons arrêté le traitement pendant un mois et les avons sacrifié après cette interruption. Il y a la reprise évolutive dans TOUS les cas, mais moins importante avec le nouveau produit. De plus nous avons remarqué la présence de gros ganglions trachéo-bronchiques dans les cas traités par l'Isoniazide et son paramino-salicylate. Les cas traités avec la Dihydromycine présente une généralisation plus viscérale que ganglionnaire. 54 jours de traitement s'avèrent donc insuffisant pour une tuberculose expérimentale du cobaye évoluant depuis un mois. (tableau N° 9).

IONS APRES 54 JOURS DE TRAITEMENT

LESIONS 1 MOIS APRES
ARRÊT DU TRAITEMENT

DIHYDROMYCINE 20mg/jour (50 mg/kg) 	REPRISE EVOLUTIVE 
I.N.H. 10mg/jour (20mg/Kg) 	
I.N.H. 20mg/jour (40mg/Kg) 4 cas pris au hasard	pas de mise en observation après arrêt du traitement
P.S.I. 10mg/jour 	
P.S.I. 20mg/jour 30mg/jour cas pris au hasard 	

H I S T O L O G I E

Des prélèvements d'organes ont été effectués sur les animaux sacrifiés en cours d'expérience. Les coupes ont été faites et colorées très soigneusement par Mademoiselle Y. RAYMOND; l'interprétation en a été faite par Mr le Dr COULAUD, que nous tenons à remercier ici.

Les résultats confirment l'examen macroscopique - Chez les cobayes ayant eu un traitement poursuivi pendant au moins 60 jours, les nodules retrouvés à l'examen macroscopique étaient cicatriciels.

Nous n'avons pas constaté de processus histologique spécial au produit.

Toutefois, le Dr COULAUD ayant remarqué l'action du P.A.S. sur le corps thyroïde, nous avons observé tout particulièrement les corps thyroïdes de nos animaux traités pendant plus de deux mois dans nos dernières expériences.

Chez un seul animal sur 5 nous avons trouvé un corps thyroïde très augmenté de volume et absolument vide de substance colloïde. Chez cet animal, le traitement n'avait été ni plus long, ni plus important et la cicatrisation était cependant complète.

SENSIBILITE IN-VITRO de MYCOBACTERIUM HOMINIS vis-à-vis

du PARAMINOSALICYLATE d'ISONIAZIDE.

Cette question a été particulièrement délicate à réaliser. Son importance est pourtant indéniable.

La solubilité du produit difficile à obtenir est actuellement aisément obtenue et stable, mais douloureux même chez l'animal ce qui nous a fait rejeter cette forme en thérapeutique.

Les essais ont été faits sur des souches titrées :

H 37 Rv sensible,
H 37 Rv résistante,
Souche "D" isolée de l'expectoration
d'un malade et déjà titrée sur milieu solide de Lowenstein-Jensen en boîte de Legroux (méthode de Mr COLETOS).

Les deux souches résistantes l'étaient à 45 et 50 d'I.N.H.

Nous insistons sur le fait que :

Dans la réalisation de ces dosages, le manipulateur est toujours le même, le protocole identique, mais, que ces chiffres n'ont qu'une valeur comparative pour une même expérience.

L'activité est étudiée en milieu de DUBOS au TWEEN-ALBUMINE.

Le produit bavillifère est ensemencé sur milieu de Lowenstein.

A partir de la culture pure, on prélève une anse en surface en raclant tous les points de celle-ci . Cette anse sert à ensemençer le milieu liquide de DUBOS qui va alors demeurer 7 jours à l'étuve à 37°.

Après 7 jours d'étuve, l'opacité du surnageant après agitation de tube de DUBOS doit être la même que celle d'une dilution au 150^e de B.C.G., scarification à 75 mmg/cc.

Parfois, il faut attendre 10 jours pour obtenir cette opacité (cas de certaines souches très résistantes et qui cultivent mal). L'ensemencement est effectué à l'aide de 4 gouttes de pipettes PASTEUR à partir de la culture pour 5 cc de milieu de DUBOS.

On répartit l'antibiotique aux concentrations voulues dans les différents tubes sous un volume de 1/4cc.

- (Tableau N° 10)

Produit	Souche "D"			S.H ₃₇ RV sensible			S.H ₃₇ RV résistante	
	15 j.	1 mois	2 mois	15 j.	1 mois	2 mois	15 j.	1 mois
N.H.	30 γ	50 γ	+de 50 γ	0,05 γ	0,5 γ	1 γ	40 γ	50 γ
	30 -	45 -	+de 50 -	0,1 -	1 -	-		
	40 -	40 -						
S.I.	10 -	10 -	20 -	0,1 -	0,1 -	0,1 -	5 -	5 -
	10 -	10 -	10 -	0,05 -	0,1 -	-		
	10 -	10 -						

EN CONCLUSION

De ces expériences il ressort les faits suivants

I - L'activité du paramino salicylate d'Isoniazide est
indéniable sur une souche résistante à l'I.N.H.

II- Elle est plus importante que celle de l'I.N.H.

III-Elle est constante dans le temps ou sujette à de très
faibles variations, alors que celle de l'I.N.H. varie
d'une lecture de 15 jours à 1 de 1 mois et 2 mois.

ETUDE de l'ACTIVITE THERAPEUTIQUE chez l'HOMME.

L'étude a été faite chez 100 malades atteints de formes diverses de tuberculose pulmonaire.

Il était toujours difficile de répartir en des compartiments bien distincts des observations, toutefois nous les avons rangés en :

- Tuberculose ulcéro-caséuse unilatérale récente (3 à 4 mois)
- " " " bilatérale d'ancienneté variable.
- " " " bilatérale ancienne (1 an et plus)
- Semis nodulaire autour d'une cavité isolée et localisée
- Infiltrat excavé isolé.
- Tuberculose miliaire diffuse au cours d'une tuberculose ulcéro-caséuse ancienne.

ADMINISTRATION :

Le produit est donné par la bouche en cachets de 0,10 grs (un cachet par 10 kgs de poids), soit à la dose de 10 mmg/kg reconnue active chez l'animal.

A cette dose nous n'avons jamais observé de signes d'intoxication. Pas d'intolérance précise, en particulier aucun signe d'hyperexcitabilité, pas d'insomnie, pas de céphalées, aucun trouble cérébral.

Seuls quelques incidents digestifs ont été observés en particulier chez des malades ayant des signes d'intoxication éthylique (2 cas). C'étaient alors des brûlures d'estomac, une diarrhée légère. Une seule fois nous avons dû interrompre leur traitement. Dans les 6 autres cas, ces troubles discrets sont disparus après 2 à 3 jours et le traitement fut repris sans le moindre incident.

A la dose de 15 mg/kg les troubles sont plus fréquents, les malades ressentent une certaine lourdeur après les repas. Quelques fois des sensations douloureuses à type de brûlure, la diarrhée est plus fréquente. Chez deux malades nous avons observés des vertiges. D'autres ont supporté cette dose sans inconvénient.

Nous n'avons jamais noté d'altération de la formule sanguine qui a été surveillée tous les 15 jours. Pas d'anémie, pas de leucopénie.

Nous n'avons jamais noté d'altération rénale, pas d'albumine, aucune anomalie du culot urinaire.

CONCLUSION :

Le produit est parfaitement toléré chez l'homme à la dose de 10 cg/10 kgs.

L'expérimentation animale nous a démontré la non toxicité à des doses bien supérieures mais la prudence a fait nous limiter à celles-ci.

ULTATS CLINIQUES :

Action sur les signes généraux :

Elle est très nette, tous les malades enregistrent une augmentation de poids notable qui se traduit par une courbe ascendante souvent spectaculaire. Tous nos malades ont pris du poids, surtout les premiers mois de 0,5 à 4,5 Kg par mois.

33 % ont pris plus de 3 kgs par mois.

L'augmentation de l'appétit explique clairement cette prise de poids. Celle-ci se poursuit pendant les 3 premiers mois du traitement pour atteindre parfois 13 kgs.

La température est toujours influencée. La baisse thermique s'amorçant au bout de 8 à 10 jours : plus lentement qu'avec la Dihydromycine (3 à 5 jours), un peu plus rapidement qu'avec l'I.N.H. (13 à 15 jours)

Le malade se sent mieux, les signes toxiques disparaissent dans les formes sérieuses.

La vitesse de sédimentation diminue dans tous les cas d'au moins 40 % et dans 28 % des cas d'au moins

70 %.

L'amélioration radiologique est incontestable, elle est fonction de la forme de tuberculose; particulière-
ment nette sur l'infiltrat récent et sur la forme nodu-
laire évolutive, elle est plus difficile à juger sur les
formes ulcéro-fibreuses et caséuses.

Dans un cas, nous avons eu une amélioration
spectaculaire très rapide (1 mois 1/2) et de 100 % véri-
fiée bronchoscopiquement d'une tuberculose bronchique.

PROBLEME de la SENSIBILITE IN-VIVO :

Dans un cas sur 100, après deux mois de
traitement une résistance clinique nous a paru établie,
le malade réagissant moins bien à la thérapeutique
(poids, vitesse de sédimentation demeuraient stationnaires)

Toutefois, le contrôle in-vitro reste à faire.

Le produit ayant été difficile à dissoudre, nous
n'avons pas pu faire ce contrôle régulièrement au cours
des observations cliniques - Ce n'est que récemment
que nous avons pu obtenir des solutions assez stables
pour permettre l'étude de la résistance in-vitro.

ACTION du PARAMINO SALICYLATE d'ISONIAZIDE par rapport

aux autres antibiotiques.

Parmi nos malades 50 % n'avaient jamais reçu
d'antibiotique.

50 % avaient reçu : I.N.H.

DIHYDROMYCINE

F.A.S.

(isolés ou associés)

Chez ces derniers nous avons toujours noté
une nouvelle amélioration radiologique et fonctionnelle
sur un état stationnaire. Dans l'ensemble, l'effet est
au moins aussi actif que celui de l'I.N.H. tel qu'il a
été précisé dans les publications récentes (Revue de la
Tuberculose de Janvier 1953).

L'effet sur la tuberculose des muqueuses si
particulière, est retrouvé ici, de même la stimulation
de l'appétit et l'augmentation du poids.

Le radical paraminosalicylique, introduit
ici un effet particulier. Chez les malades déjà traités
par les antibiotiques pour lesquels une amélioration
clinique et radiologique avait cessé, l'adjonction de la
combinaison étudiée permet d'obtenir les résultats qu'il
n'était plus possible d'attendre avec les autres anti-
biotiques.

Parmi les 100 malades traités nous donnons le résumé de 16 observations que nous avons choisies parmi les diverses formes de tuberculose: nodulaire, infiltrante ulcéro-caséeuse, ulcéro-fibreuse - chez des malades récents ou chez des malades chroniques ayant reçu ou non des antibiotiques.

OBSERVATION N° I

----- Mr B... 45 ans

Le malade est traité dans le Service pour une tuberculose miliaire diffuse à nodules très confluents

dispersés dans les 2 champs pulmonaires.

Il reçoit pendant 6 mois : Streptomycine 100 grs
P.A.S. 795 grs (I.V. et per os), I.N.H. 56 grs.

L'amélioration cesse en Janvier 1953, la vitesse de sédimentation est encore à 48-68 en 1 heure et 2 heures. Il persiste des tubercules choroïdiens non cicatrisés. L'image radiologique est en nette amélioration sur l'image de départ, mais il demeure des nodules plus fins, dispersés dans les 2 champs. On institue alors, à partir du 22 janvier 1953, un traitement par le Paraminosalicylate d'Isoniazide (170 grs en tout).

On constate alors une amélioration nette de l'état général.

La température se stabilise au bout de 15 jours de traitement, alors qu'elle restait oscillante.

Le malade reprend 3 kgs en 1 mois.

La vitesse de sédimentation baisse à 20-47.

Au bout de 2 mois les tubercules choroïdiens se cicatrisent.

L'image radiologique s'améliore nettement.

OBSERVATION N° 2 - Mr E.R... 49 ans.

Tuberculose ulcéro-fibreuse bilatérale.

Un traitement antibiotique avait amené chez ce malade une certaine amélioration, mais il présentait encore des signes évolutifs. Il avait reçu à deux reprises et pendant six mois, puis deux mois :

83 grs de Streptomycine, 1,100 kgs de P.A.S., 8grs d'I.N.H.

Le produit est intervenu comme un antibiotique nouveau et a permis une reprise de poids (1 kg en vingt jours), une stabilisation thermique, une amélioration radiologique incontestable.

OBSERVATION N° 3 -

Un malade diabétique traité et amélioré par la Streptomycine, n'ayant pas du tout réagi à l'I.N.H. (en cours de traitement, il fait une reprise évolutive) a été mis au traitement par le Paramino salicylate d'Isoniazide à la dose habituelle de 10 mg/kg et a parfaitement réagi à ce traitement, ce qui a permis de faire une colapsothérapie intra-pleurale qu'il avait fallu différer plusieurs mois. Notons en passant que ce produit n'a pas et de retentissement sur le diabète.

OBSERVATION N° 4 - Mr. Br...

Ce malade entre dans le Service le 27 Octobre 1952 avec un diagnostic ancien de tuberculose ulcéro-fibreuse du lobe supérieur gauche aggravée par une poussée récente.

La tuberculose s'avère difficile à stabiliser.

Début. - Le 24 Septembre 1946 congestion pulmonaire de la base droite, puis départ d'une tuberculose du lobe supérieur gauche qui va en trainant et s'aggravant malgré quelques rémissions.

Le malade reçoit 30 grs de Streptomycine, et 880 grs de P.A.S.

Dans le Service, on recommence ce même traitement le 1er Novembre 1952.

Son poids est alors de 48 kgs 400.

B.K. + à l'examen direct, la vitesse de sédimentation est à 24-68-110, la température très instable, oscille autour de 37°.

Son état un peu amélioré par le traitement et le repos se résume ainsi :

- Poids est de 49 kgs 400 - BK positif à l'homogénéisation la vitesse de sédimentation est de 14-29-102, la température est stabilisée après 3 semaines de traitement par la Streptomycine et le P.A.S.

Le malade est mis au Paramino salicylate d'Isoniazide le 20 Janvier 1953 (à 5 cachets par jour).

On arrête le 30 Avril 1953 - il a reçu 50 grs en 3 mois.

- Son poids est toujours de 49 kgs 500 (le moral est toujours très mauvais) - la température est stabilisée, BK toujours positif, la vitesse de sédimentation est à 16-34-II0.

Une thorecoplastie jusqu'alors impossible est à pratiquer est envisagée.

EN CONCLUSION -

Dans ces cas de tuberculose ancienne trainante et de cicatrisation lente le produit a entreiné une amélioration certaine permettant une thoracoplastie.

Celle-ci fait foi d'un arrêt évolutif que les autres symptomes ne soulignent pas d'une manière typique.

(Voir Graphique, p. 60)

SERVATION N° 5

Mr Gr... 28 ans.

Ce malade entre dans le Service le 31 Décembre 1952 avec un diagnostic de tuberculose ulcéro-caséeuse du lobe supérieur gauche prédominant dans les segments apical et postérieur.

Son apparition est très récente, remontant au 21 Décembre.

Avant son entrée dans le Service, le malade avait déjà reçu 30 grs de Dihydropyridine, et 160 grs d'I.N.H.

Le 1er Janvier 1953, le malade est mis au Paramino salicylate d'Isoniazide (7 cachets par jour).

- Son poids est alors de 67 kgs, sa vitesse de sédimentation à 13-28-93, BK + à l'examen direct, la température est régulière - Numération globulaire G.R.4.800.000 G.B. 10.000.

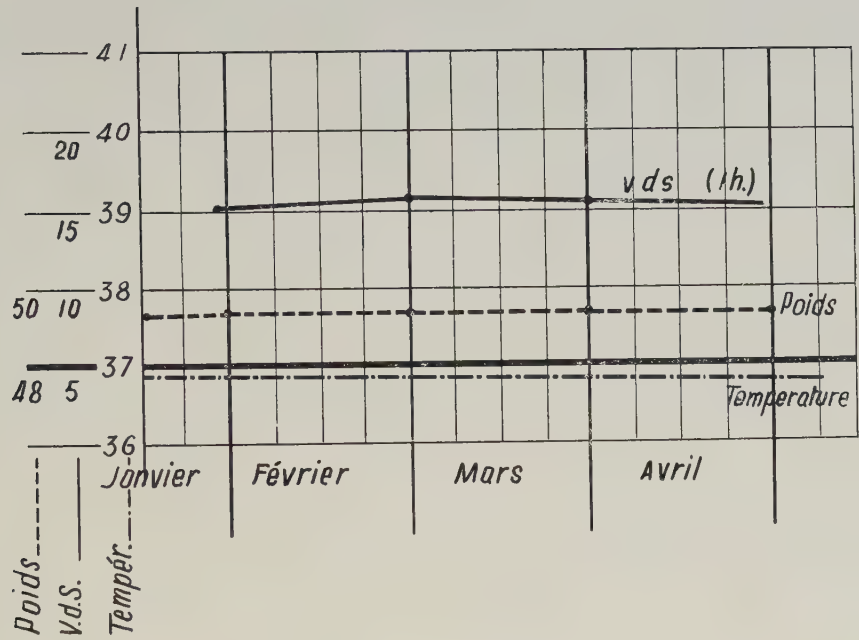
Le 2 Mars, ce malade fait une petite poussée malgré un bon état général.

Son poids est alors de 69 kgs, la vitesse de sédimentation à 23-42-101 - BK positif à l'homogénéisation sa température est stabilisée.

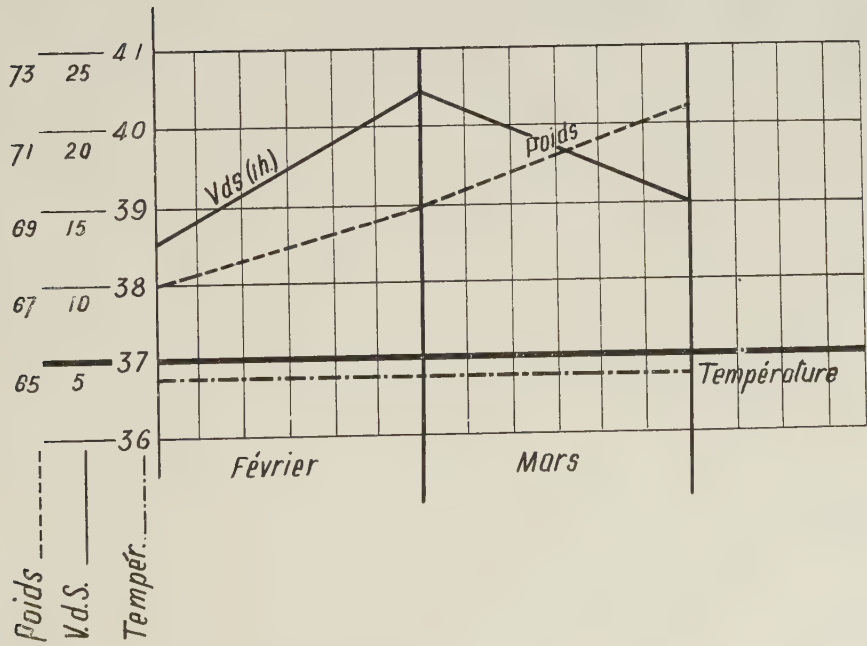
Le traitement est arrêté le 28 Mars 1953 (40 grs de Paramino salicylate d'Isoniazide) alors que son poids atteint 71 kgs 400, la vitesse de sédimentation 16-36-95 et que la numération globulaire est toujours à 4.800.000 G.R. et 11.000 G.B.

Sur les radiographies standards n'apparaît qu'une faible amélioration alors que sur les tomographies une nette amélioration de la cavité.

BRO... And..



GRE... Mau....



SERVATION N° 6

Mr Ma... 33 ans

Ce malade entre dans le Service le 30 Décembre 1952 avec un diagnostic de tuberculose ulcéreuse évolutive de la partie moyenne du poumon gauche et cavité située dans le Nelson.

Cette tuberculose a été dépistée en 1948, il a reçu avec P.A.S. buccal 80 grs de Streptomycine.

Le malade est mis au Paramino salicylate d'Isoniazide le 12 Janvier 1953 (7 cachets par jour).

Alors qu'il a reçu 10 grs, le traitement est arrêté pour poussées fébriles.

Repris le 27 Janvier (7 cachets par jour) - Le poids est alors de 75 kgs 900 - il n'y a pas de bacille à l'homogénéisation - la vitesse de sédimentation est de 5-II-75 - La numération globulaire a 4.750.000 G.R. et 10.000 G.B.

Une bronchoscopie est pratiquée qui révèle une inflammation discrète de l'opéron de la bronche de Nelson G

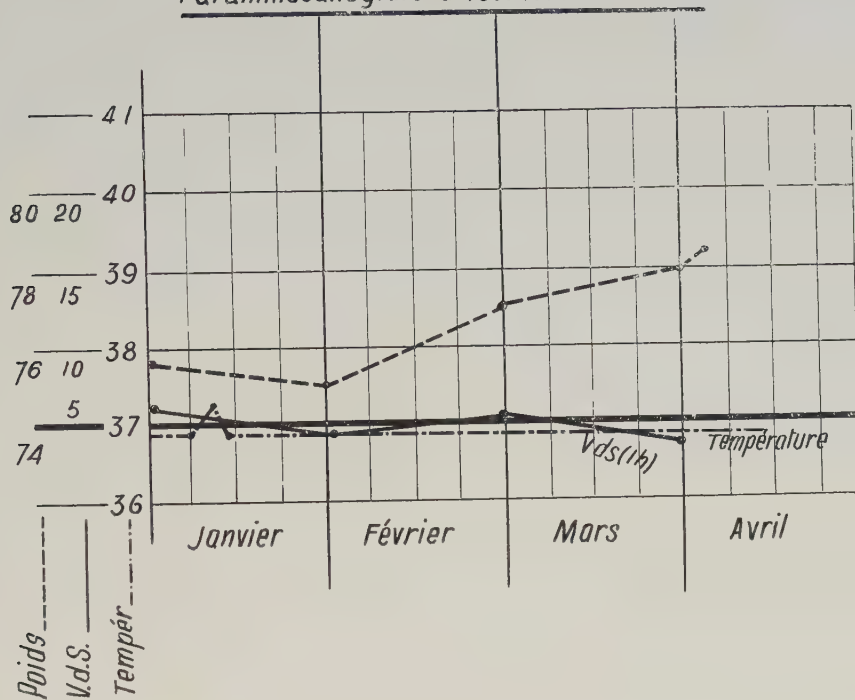
Une tentative de pneumothorax gauche est faite le 16 Février, sans résultat.

Le malade sort le 5 Avril avec un gain de poids de 2 kgs 400 (78 k 300), sa vitesse de sédimentation est à 4-9-90. Il a reçu en tout 57 g du produit.

CONCLUSION - Dans ce cas le produit a entraîné une amélioration radiologique certaine, mais le pronostic demeure réservé.

MAG... And..

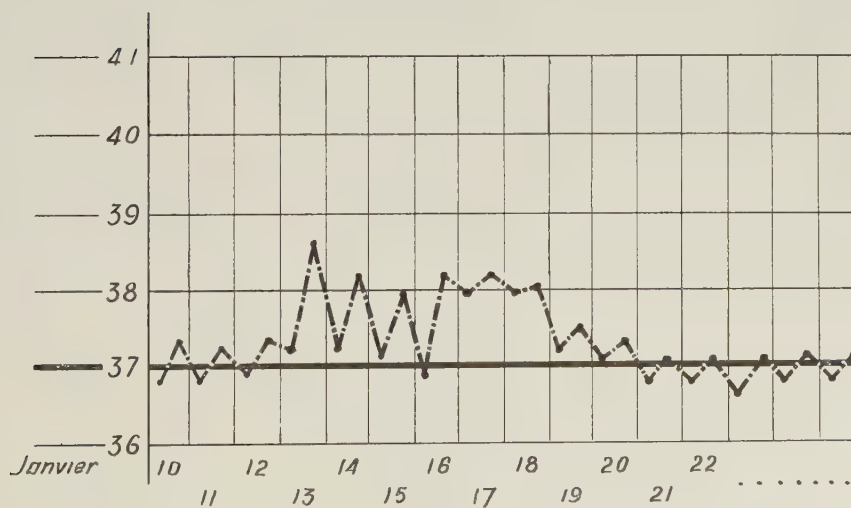
Paraminosalicylate d'Isoniazide



MAG.... Fel.....

Paraminosalicylate d'Isoniazide

arrêt



OBSERVATION N° 7 - Mr Had..... 29 ans

Mr HAD... est dépisté par un examen systématique avec un diagnostic de tuberculose ulcéro-caséuse du lobe supérieur droit.

Ce malade entre dans le Service le 4 Février 1953. Dès son entrée, il est mis au Paremino salicylate d'Isoniazide (7 cachets par jour).

Son poids est alors de 73 kgs 500 - il n'y a pas de bacille à l'homogénéisation - la vitesse de sédimentation est de 13-21-85 - la numération globulaire à 4.800.000 G.R. et 7.000 G.B.

Se température se stabilise après 7 jours de ce traitement.

Le 25 Mars, la vitesse de sédimentation n'est plus qu'à 8-21-92.

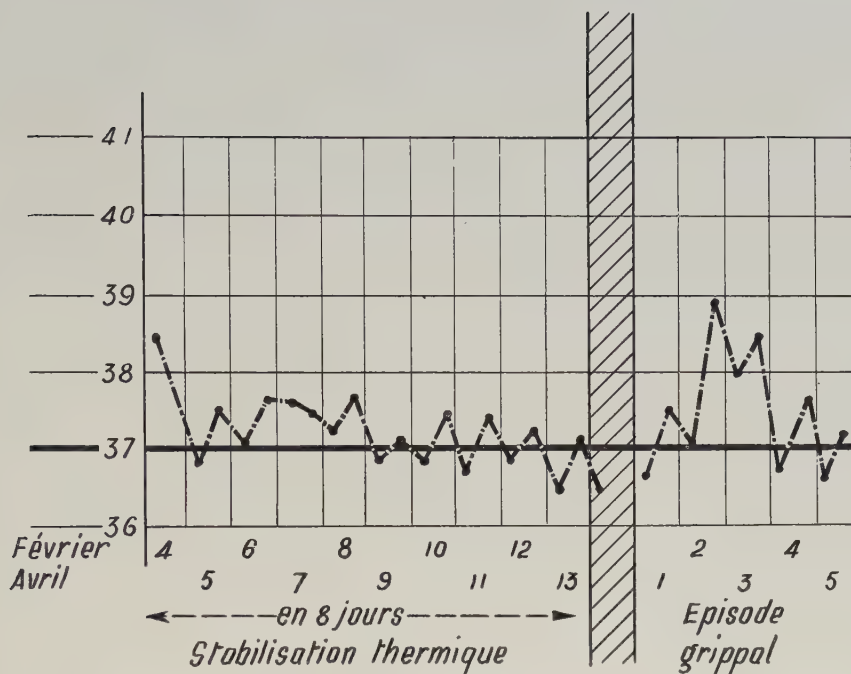
Le malade part au Sanatorium de LEYSEIN - son poids a augmenté de 10 kgs, la bacilloscopie est toujours négative et il a reçu 55 g 7 du produit.

CONCLUSION -

La Paremino salicylate d'Isoniazide a entraîné une amélioration nette et rapide, mais une colapsothérapie chirurgicale sera à envisager.

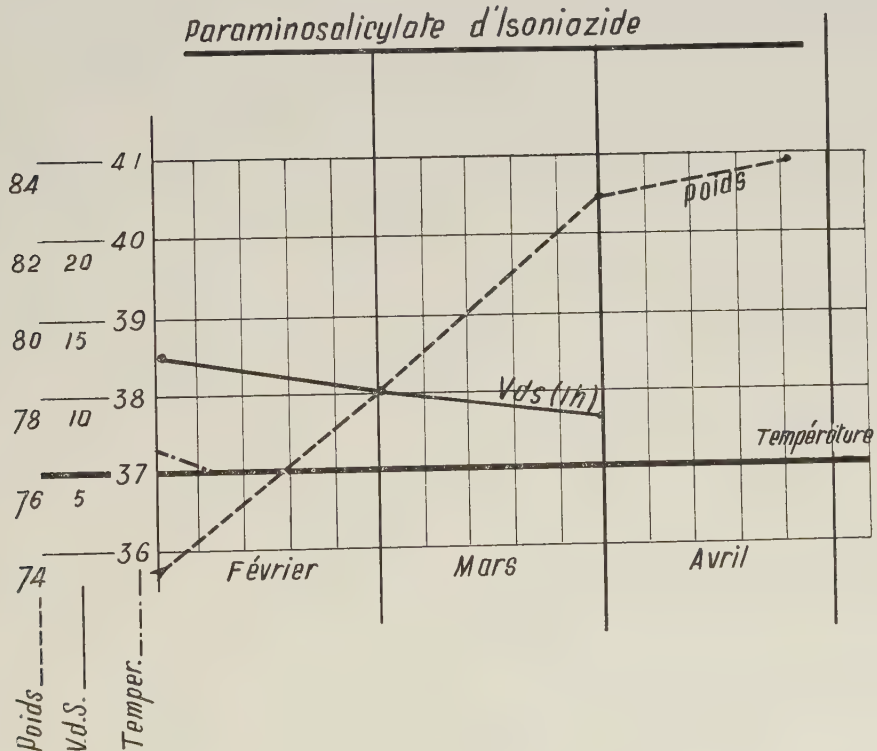
Une bronchoscopie pratiquée dans le Service ayant décelé une ébauche de sténose de la lobaire supérieure droite.

HAD... Sal..



HAD... Sal..

Paraminosalicylate d'isoniazide



ERVATION N° 8

Mr Be... 17 ans.

Mr Bel... est dépisté par un examen systématique le 4 Février 1953 . Il entre dans le Service le 18 Février avec un diagnostic d'Infiltration diffuse des 2 sommets

et image sous-claviculaire gauche.

Le malade est mis au Paramino salicylate d'Isoniazide le 20 Février (5 cachets par jour) avec en réalité une tuberculose ulcéro-nodulaire des 2 sommets.

Il pèse alors 47 kgs - la vitesse de sédimentation est à 6-14-88 - pas de bacille à l'homogénéisation -
la numération globulaire est de 5.100.000 G.R. -10.000 G.B.
sa température est instable.

Après 15 jours de traitement, son poids a augmenté de 3 kgs, et sa température se stabilise.

Le 30 Mars il est pratiqué à la création d'un pneumo péritoine.

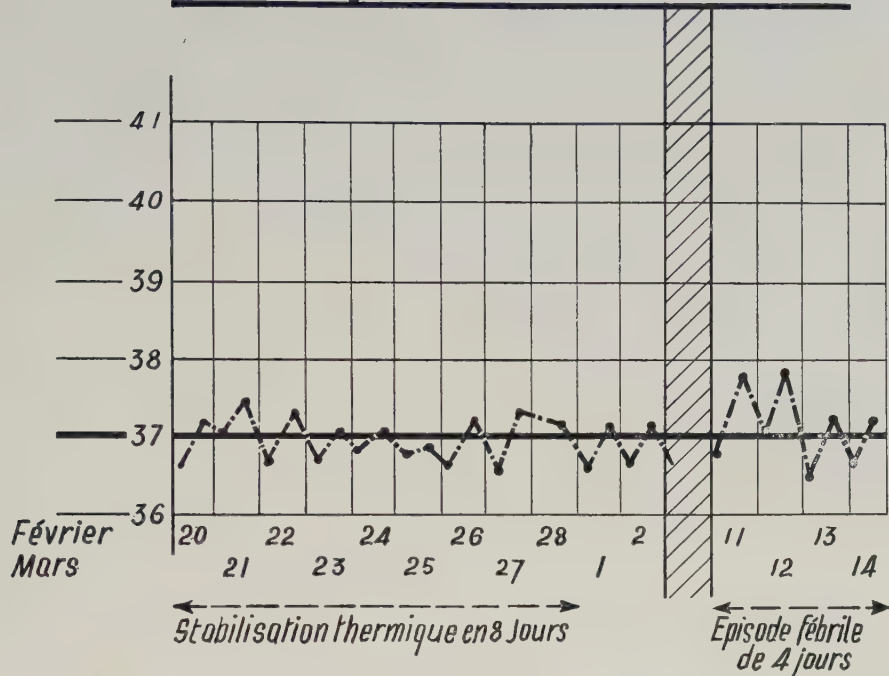
Le malade quitte le Service le 7 Avril. Il a reçu 23 grs du produit. - Il a pris 4 kgs 300 (51 kgs 300)
La vitesse de sédimentation est a peu près identique
6-II-87, il n'y a pas de bacille à l'homogénéisation.

CONCLUSION -

Dans ce cas de tuberculose bilatérale d'apparition récente chez un sujet jeune, le produit a entraîné une régression rapide des signes radiologiques.

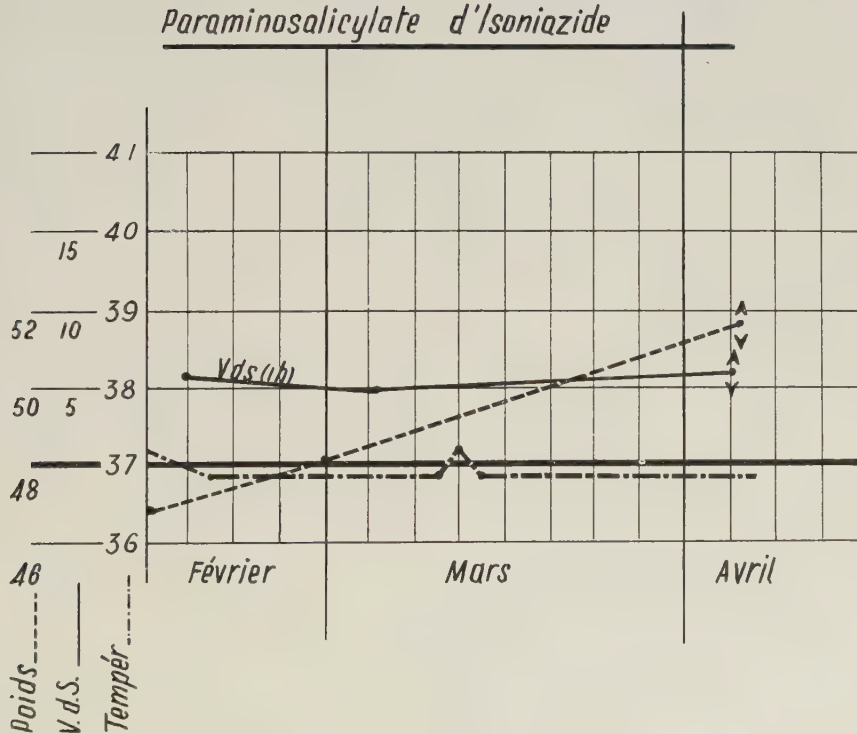
BEL.... Pie...

Paraminosalicylate d'Isoniazide



BEL.... Pie...

Paraminosalicylate d'Isoniazide



ATION N° 9

Mr Mek... 35 ans.

Mr MAK présente simultanément en Juin 1952 un abcès froid costal et une image sous-claviculaire droite semblant excavée avec une bronche de drainage possible (BK + à l'examen direct).

Ce malade entre dans le Service le 3 Juillet 1952 avec un diagnostic de tuberculose ulcéro-caséuse du lobe supérieur droit (Lobite).

Dès son entrée, le malade est à un traitement combiné P.A.S. et Streptomycine.

Son poids est alors de 57 kgs - la vitesse de sédimentation de 54-92-104 - BK + à l'examen direct - Sa température est instable.

Le 15 Septembre une bronchoscopie est pratiquée et révèle un gros facteur bronchique au niveau de la L.S.D. obstruction du rameau postérieur par des sécrétions épaisses se reproduisant après aspiration.

Le malade avait alors reçu 33 grs de Streptomycine et 930 grs de P.A.S. IV. Les deux antibiotiques sont arrêtés.

Son poids est alors de 61 kgs 750 après 2 mois et 10 jours de traitement - la vitesse de sédimentation a 26-61-113 - la numération globulaire à 4.610.000 G.R., 8.300 G.B. - la bacilloscopie est positive à l'homogénéisation

et la température reste toujours instable.

Le 17 Septembre le malade est mis au Paramino salicylate d'Isoniazide - Il sort après un mois de traitement le 18 Octobre par mesure disciplinaire.

Sa température est toujours instable, mais la bacilloscopie est négative à l'homogénéisation - Son poids est de 63 kgs 200.

Le 21 Octobre, le malade rentre à nouveau dans le Service, immédiatement remis au Paramino salicylate d'Isoniazide - (6 cachets par jour) - Son poids est de 63 kgs 200 la vitesse de sédimentation à 30-34-95, la température est plus ou moins régulière.

Une bronchoscopie est pratiquée le 14 Novembre
On constate 100 % d'amélioration.

Un pneumothorax droit est pratiqué le 7
Décembre.

Le malade pèse alors 66 kgs 100 - Son état général est nettement amélioré - la vitesse de sédimentation est à 4-8-56 - la bacilloscopie est négative et la température se stabilise.

Le 23 Décembre, sous Streptomycine et Paramino salicylate d'Isoniazide le malade subit une désinsertion

de bride qui entraîne une perte passagère de 3 kgs

Le 17 Janvier, arrêt de tous les antibiotiques -

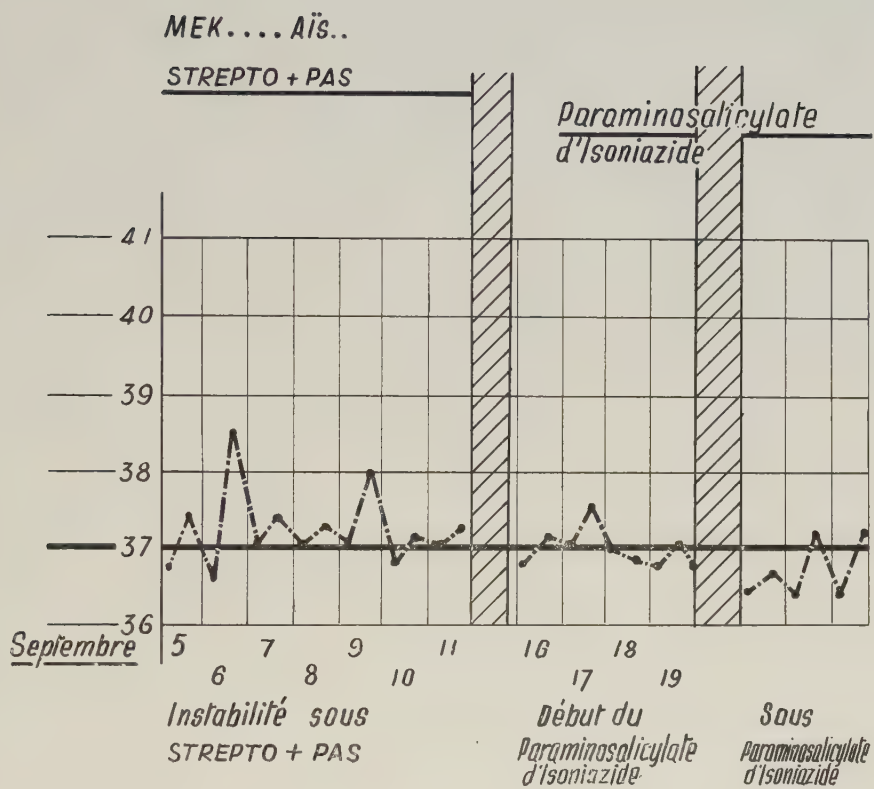
On continue à entretenir le pneumothorax.

Le poids remonte puis se stabilise aux environs de 64 kgs.

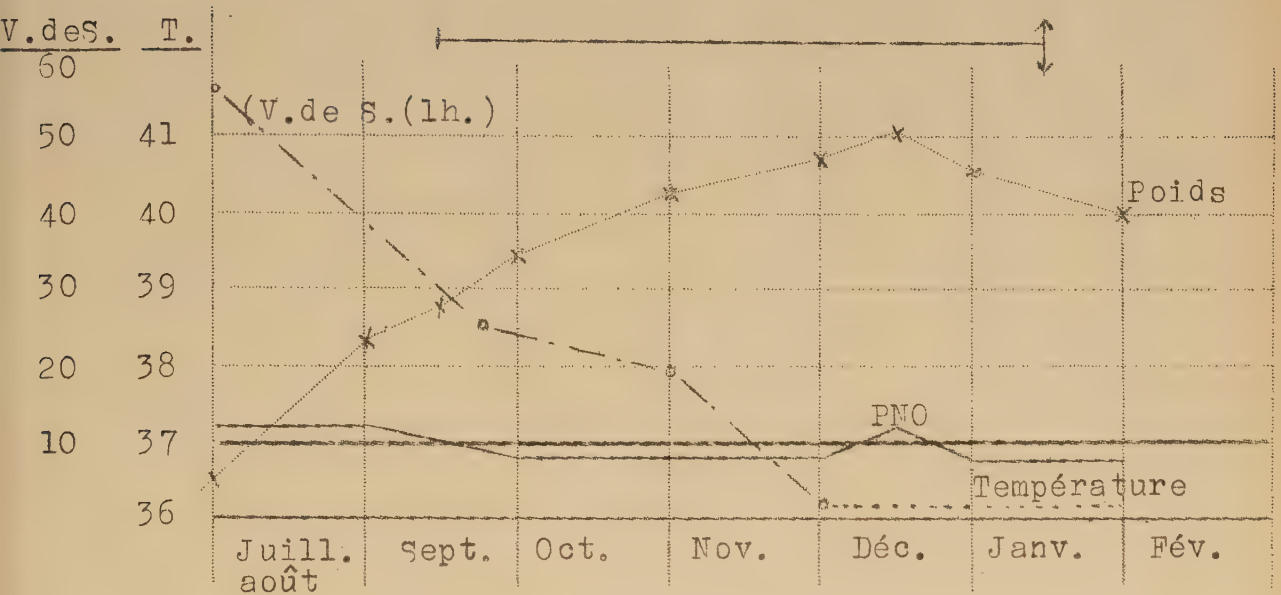
CONCLUSION

Mr Mek... est le premier malade traité au Paramino salicylate d'Isoniazide.

Il a présenté, faisant suite à une amélioration d'origine P.A.S.-Streptomycine, une stabilisation de son état général avec avantage d'une non résistance à la Streptomycine et une régression rapide du facteur inflammatoire bronchique. Une diminution plus rapide de la vitesse de sédimentation, et surtout la possibilité de faire une désinsertion bronchique sous Streptomycine active et sur un excellent état général.



Paraminosalicylate d'Isoniazide



Observation N° 9 - MEK... A.

5.VII.1952

Début de la maladie

18.VIII.1952

Avant traitement
par le PIEM

7.X.1952

Après 1 mois de traitement
par le PIEM

Le PNO sera institué
2 mois plus tard

22.VII. 1952

Avant PIEM
Début du (P.A.S.
(streptomycine

9 cm

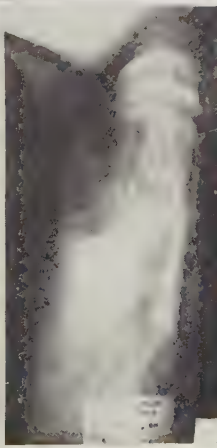
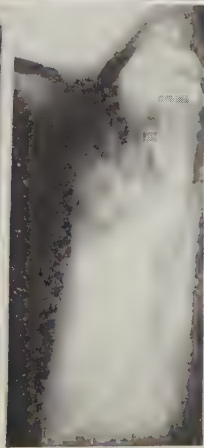
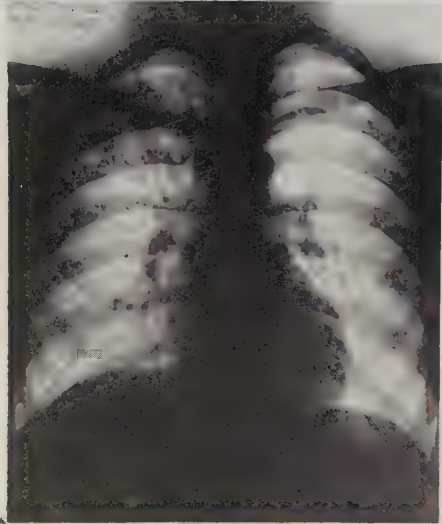
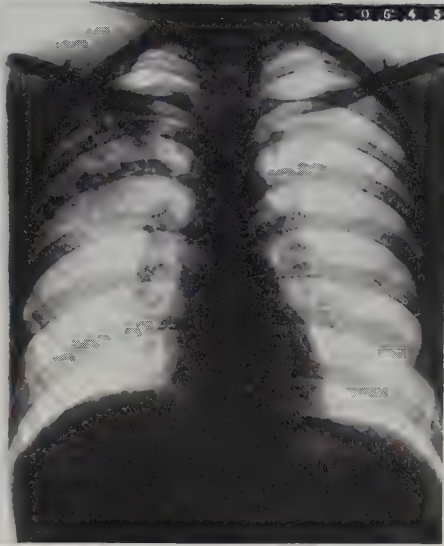
7 cm

29.XI.1952

sous PIEM

9 cm

7 cm



ATION N° IO

Mr CAB... 22 ans

Mr CAB... entre dans le Service le 25 Novembre 1952 pour une tuberculose ulcéro-caséeuse du lobe supérieur droit d'apparition récente.

DEBUT - Une radiographie faite 6 mois auparavant était normale (l'année précédente il avait viré sa chti au service militaire) -- Depuis asthénie, toux sèche - et le 18 Novembre hémoptysie de petite abondance.

Dès son entrée dans le Service, le malade est mis au Paramino salicylate d'Isoniazide (6 cachets par jour).

Sa vitesse de sédimentation est normale et le demeure.

Son poids est de 71 kgs 300, sa température est stable - pas de BK -- la numération globulaire est à 4.850.000 G.R. 7.900 G.B. - L'amélioration est rapide, il prend 3 kgs 700 en 15 jours (75 kgs), on augmente le traitement à 8 cachets par jour - la vitesse de sédimentation est à 3-9-70, son poids passe à 76 kgs 500 - la numération globulaire à 4.900.000 G.R. et 6.500 G.B.

Le 30 Janvier 1953, Mr CAB... part en suisse.

CLUSION -

Dans ce cas de tuberculose, d'apparition très récente, le produit a entraîné une prise de poids importante et une régression rapide des signes radiologiques.

On envisage la création d'un pneumothorax.

26.XI.1952

9.III.1953

Tomographies à 9 cm.

26.XII.1952

1.XII.1952

Observation N° 10 Cab... B.



RVATION N° II

Mr Bou... 45 ans.

En Juillet ce malade(éthylique chronique) fait une pneumonie. Les radiographies révèlent un semi-granulique à nodules très confluent chez un tuberculeux ulcéro-fibreux bilatéral parfaitement méconnu.

Il reçoit en 4 mois un traitement complet de

- Streptomycine 70 grs
- P.A.S. 450 grs - Il réagit bien
- Rimifon 56 grs

et malgré un très mauvais état général au départ, reprend 10 kgs mais sa température reste irrégulière - la vitesse de sédimentation élevée 60-92-128 et au fond d'oeil on observe de nombreux tubercules - la numération globulaire normale et pas de bacilles tuberculeux à l'homogénéisation.

C'est avec ce bilan que Mr BOU... entre dans le service en Novembre 1952. Pendant deux mois il recevra encore 31 grs de Streptomycine et 345 grs de P.A.S.

Le poids s'accroît de 7 kgs 300 (il pèse maintenant 76 kgs 400), la vitesse de sédimentation est à 48-68-106. Le nombre de G.B. est légèrement augmenté II.500.

C'est alors qu'intervient le 22 Janvier 1953 le Paramino salicylate d'Isoniazide.

En 4 mois le malade recevra II4 grs. et l'amélioration est spectaculaire.

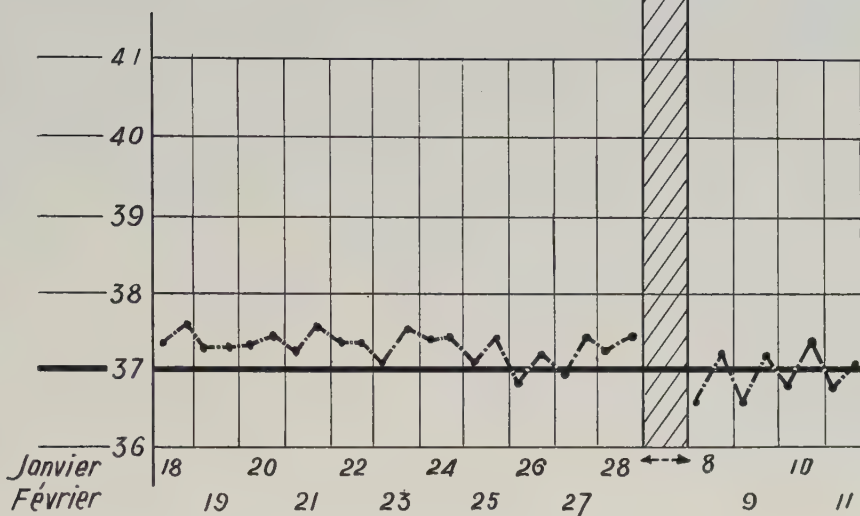
Le poids augmente encore de 10 kgs.

La température devient très régulière.

et la vitesse de sédimentation à 3-7-74,, enfin fait capital les tubercules choroïdiens se cicatrisent.

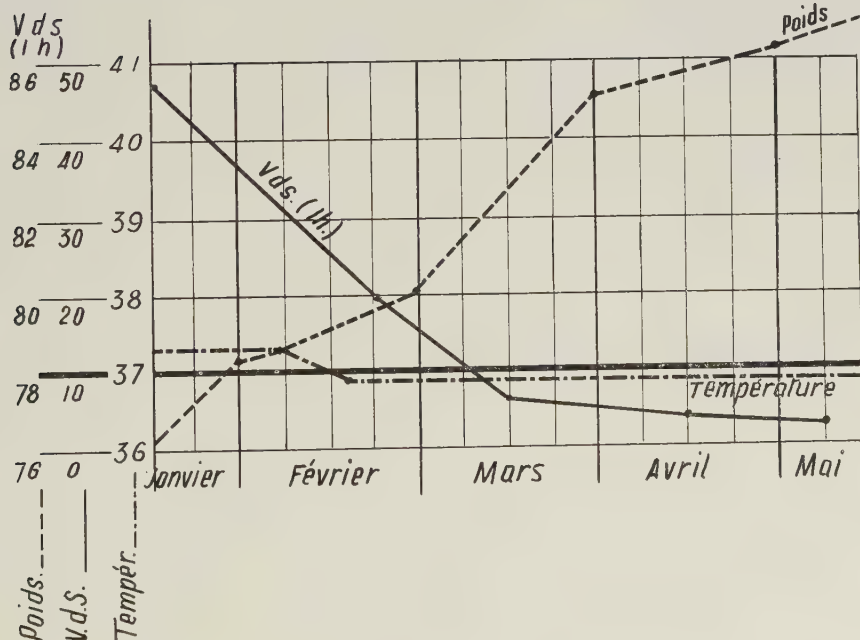
BOU..... Alb...
STREPTO+PAS

Paraminosalicylate d'Isoniazide



Bou..... Alb...

Paraminosalicylate d'Isoniazide



VATION N° 12

Mr AMZ... 37 ans

Le début de la maladie remonte au 31 Juillet 1952 par une hémoptysie - la température est à 38°5.

Une radiographie pratiquée révèle des cavités du sommet droit.

La bacilloscopie est positive - la vitesse de sédimentation est à 30-61-121.

Le malade reçoit 44 grs de Streptomycine en 3 mois 1/3 et 800 grs de P.A.S. buccal.

La vitesse de sédimentation est alors à 6-14-80.

Une thoracoplastie est pratiquée le 31-10-1952.

Le malade entre dans le service le 26 Janvier 1953 Il est mis au Paramino salicylate d'Isoniazide le 1er Février avec le diagnostic de tuberculose ulcéro casé-
euse du sommet droit traité par thoracoplastie sous antibio-
tiques avec persistance d'expectoration bacillifère.
Son poids est de 48 kgs 900 - la vitesse de sédimentation 24-47-101 - la numération globale à 4.200.000 G.R.
10.000 G.B. La bacilloscopie est positive, la température reste instable entre 37°2 et 37°5.

Huit jours après le début du traitement, la température se stabilise.

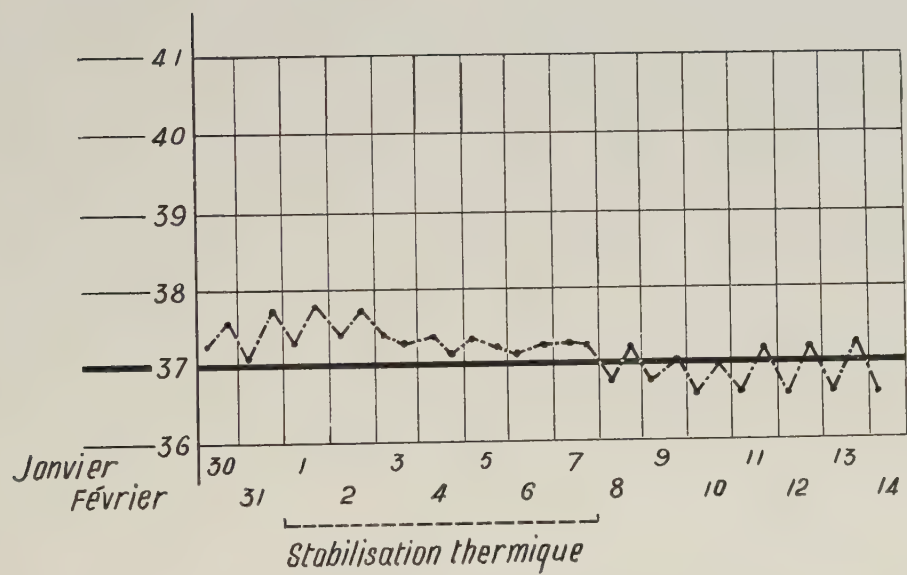
Le 2 Avril après 2 mois de traitement à 5 cachets par jour, le malade a pris 3 kgs, la vitesse de sédimentation est descendue à 4-10-71 - la température s'est stabilisée - la bacilloscopie est négative.

CONCLUSION -

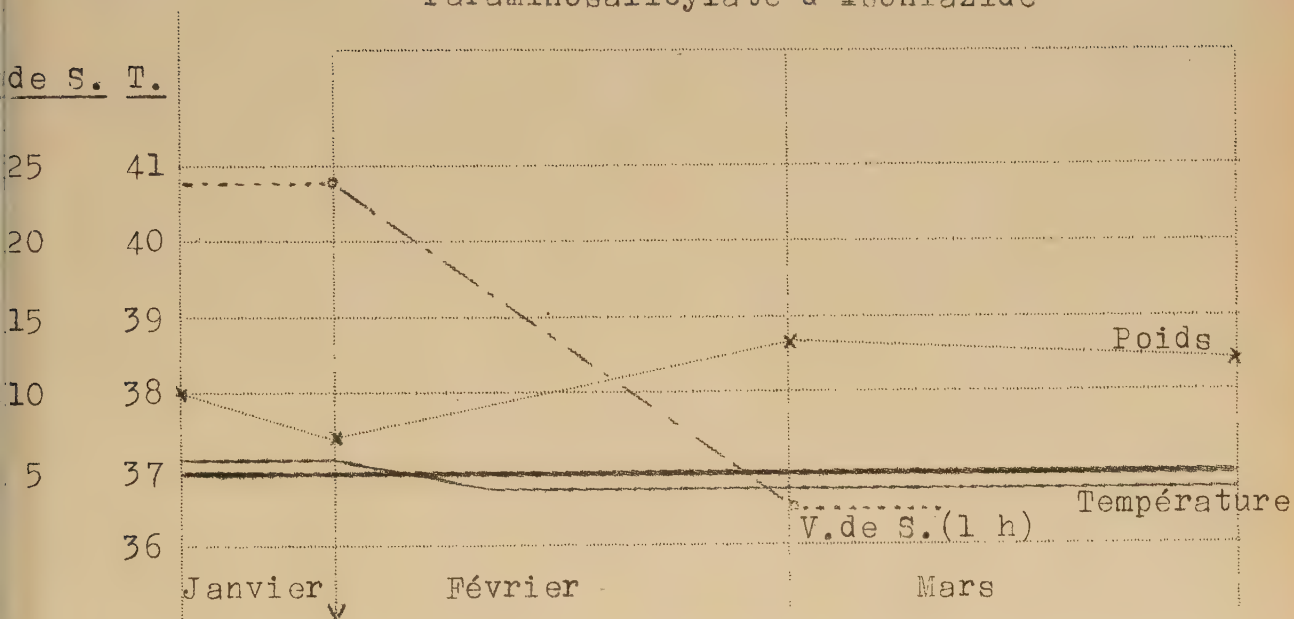
Le malade s'est parfaitement amélioré et les radiographies sont particulièrement démonstratives.

AMZ.. Ali

paraminosalicylate d'Isoniazide



Paraminosalicylate d'Isoniazide



Pbservation N° 12 - AM... Ali.

9.II.1953

11 cm

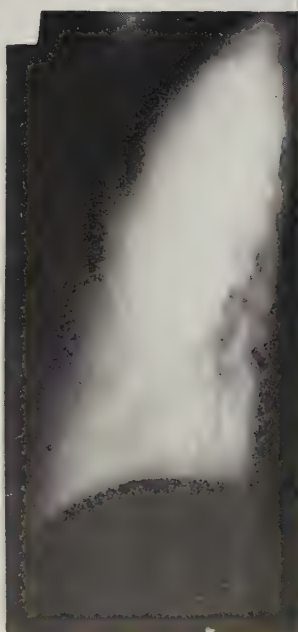
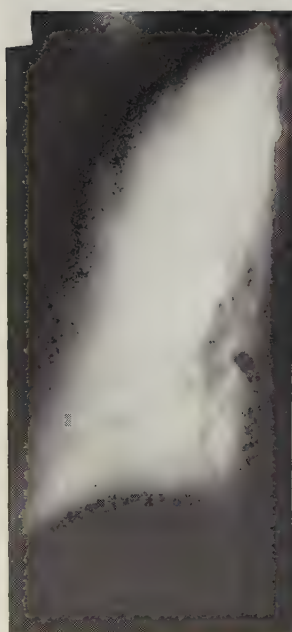
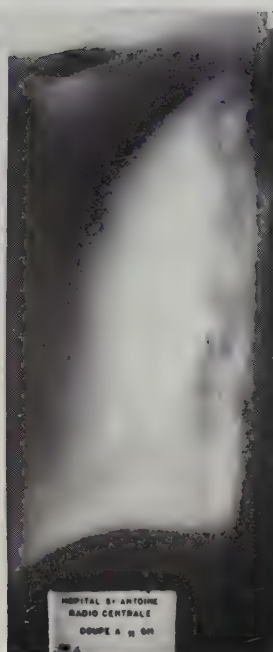
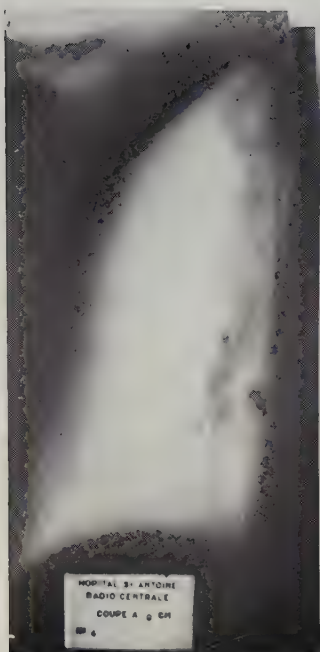
9 cm

28.III. 1953

11 cm

9 cm

Observation n° 12 - AMZ... A.



MON N° 13

Mr CHE... 28 ans

Ce malade entre dans le service avec un diagnostic de tuberculose ulcéro-caséuse gauche évolutive à la suite d'une importante fatigue les deux mois précédant.

Le 10 Février, la vitesse de sédimentation était à 33-48-98 - la bacilloscopie positive.

Le malade est mis immédiatement au Paramino salicylate d'Isoniazide (6 cachets par jour).

- Son poids est de 59 kgs 900 - la vitesse de sédimentation à 16-40-113 - la numération globulaire à 4.400.000 G.R. et 10.000 G.B.

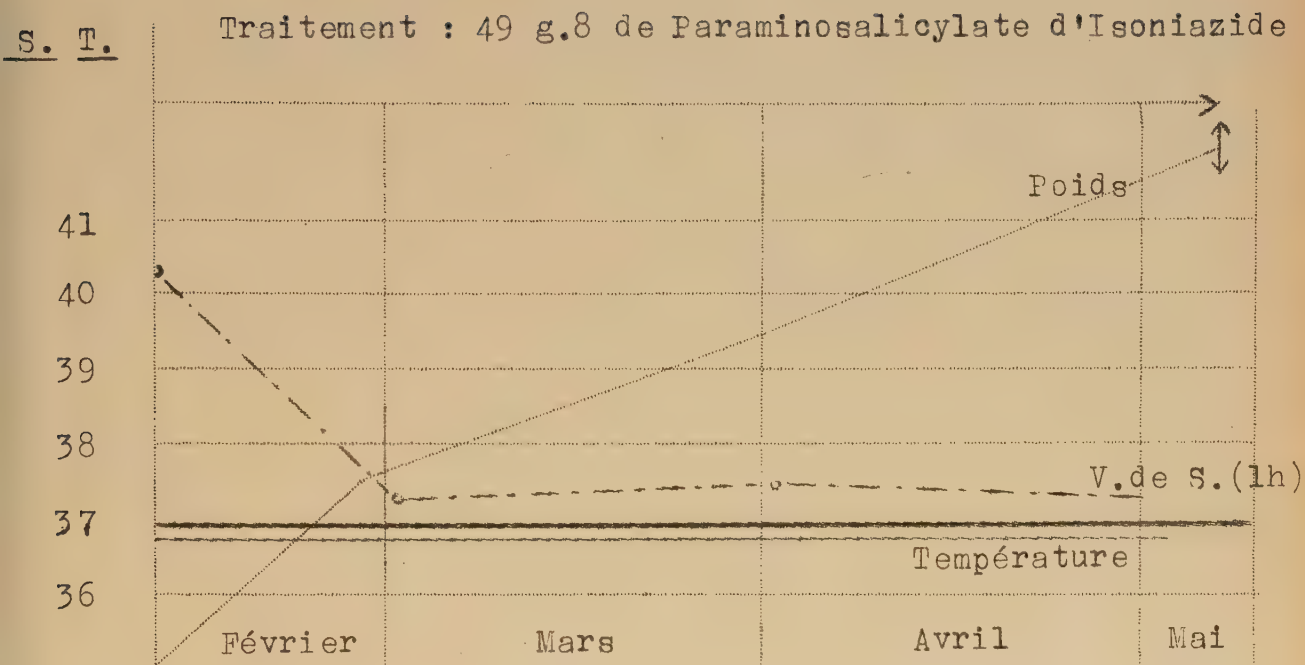
La température se stabilise en 3 semaines, mais avec encore quelques petites périodes d'instabilité.

La prise de poids est très brusque (7 kgs) alors que la vitesse de sédimentation descend à 2-5-78 et que l'homogénéisation est négative - la numération globulaire à 4.600.000 G.R. et 7.500 G.B.

Le malade part en Sanatorium à HAUTEVILLE après avoir pris 12 kgs 100 (72 kgs)

CONCLUSION -

Dans ce cas de tuberculose évolutive, d'apparition récente, 49 grs du produit ont entraîné une amélioration considérable et rapide.

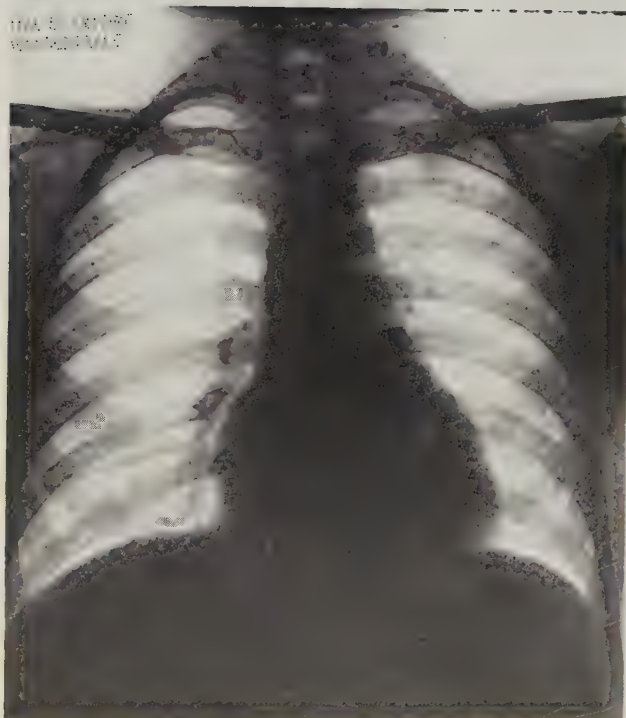
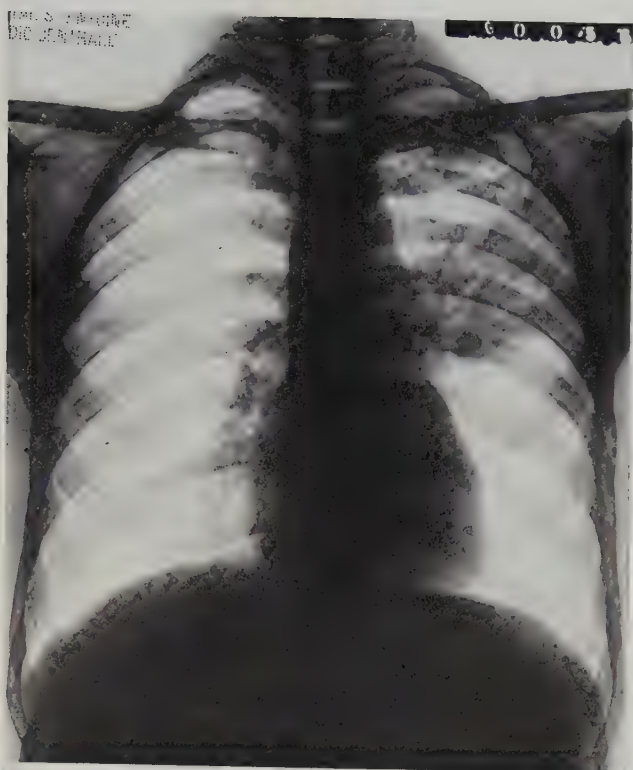


Observation N° 13 - CHE... R.

10.II.1953

5.V.1953

Observation N° 13 - CHED... R.



SERVATION N° 14

Mr GE... 32 ans.

Mr GE... est entré dans le Service le 20 Janvier 1953 avec le diagnostic de tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale, remontant à plus de six mois.

Le malade est immédiatement mis au Paramino salicylate d'Isoniazide auquel on associe le Streptomycine, 1 gr tous les deux jours.

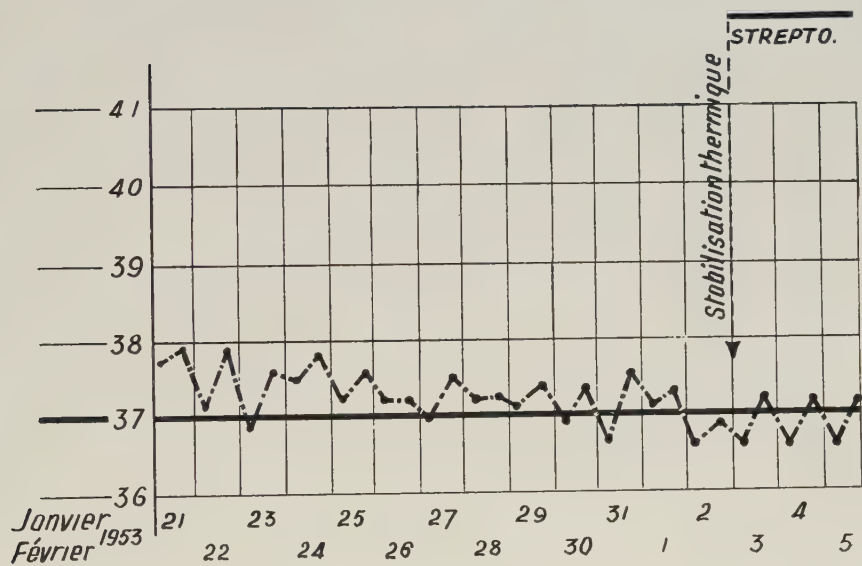
Il pèse 63 kgs 700, a une bacilloscopie positive une température très irrégulière - la numération globulaire à 4.300.000 G.R. et 10.000 G.B. - la vitesse de sédimentation à 37-67-121.

Après 3 mois de traitement, le malade a pris 5k200 (68 kgs 900), mais sa température reste très irrégulière - la vitesse de sédimentation passe à 20-43-97 - après homogénéisation la bacilloscopie est négative.

CONCLUSION - Dans ce cas de tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale, le malade a obtenu une grosse amélioration après 40 grs de Paramino salicylate d'Isoniazide, toutefois l'ancienneté de la tuberculose explique la difficulté de stabilisation de la vitesse de sédimentation et de la température.

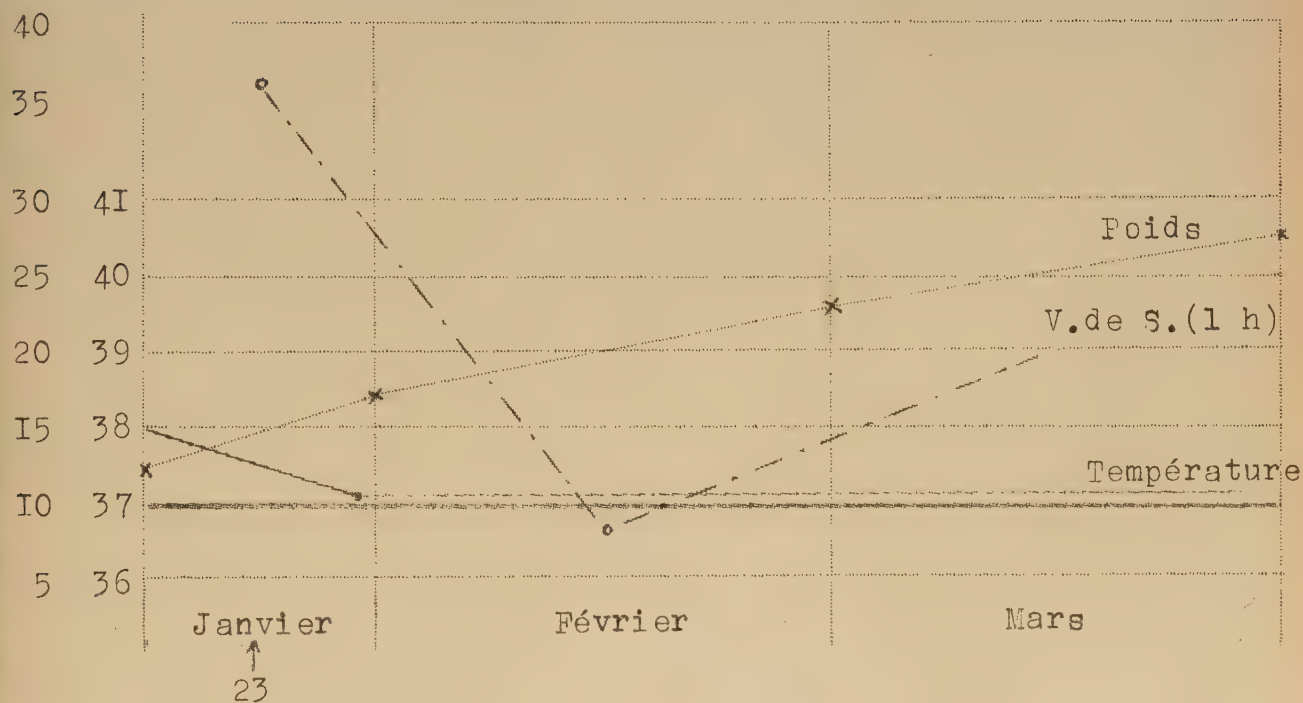
GEN.. Arm...

Paraminosalicylate d'isoniazide



V. des T.

Paraminosalicylate d'Isoniazide



Observation N° 14 - GEN... A.

21.I.1953

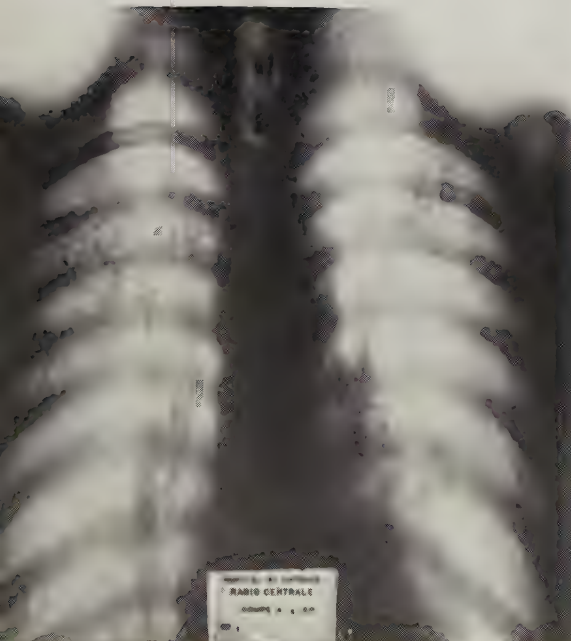
10.III.1953

14.II.1953

24.III.1953

5 cm

5 cm



SERVATION N° 15

Mr TR... 38 ans.

Mr TR... est entré dans le Service avec le diagnostic de tuberculose ulcéro-caséeuse très importante à gauche et quelques nodules au sommet droit.

Début - En Octobre 1952 le malade a présenté une trachéite avec une fatigue intense et amaigrissement, puis une hémoptysie en Décembre.

Dès son entrée dans le Service, Mr TR... est mis au Paraminosalicylate d'Isoniazide (6 cachets par jour) - Son poids est alors de 61 kgs, sa vitesse de sédimentation est de 43-72-124, sa numération globulaire 3.900.000 G.R. et 16.000 G.B. La température se stabilise après 12 jours de traitement.

- Le 21 Février 53, on crée alors un pneumo péritoine - Son état s'améliore par le traitement et le repos pouvant se résumer ainsi le 17 Avril :
 - poids de 71 kgs 700,
 - sa vitesse de sédimentation à 5-14-89, la numération globulaire à 5.000.000 G.R. et 9.000 G.B., BK toujours positif.

Le traitement est arrêté ce même jour alors que le malade a pris 10 kgs 700 de poids.

Le 15 Mai le malade quitte le service et est dirigé sur le Sanatorium de LA BRUYERE.

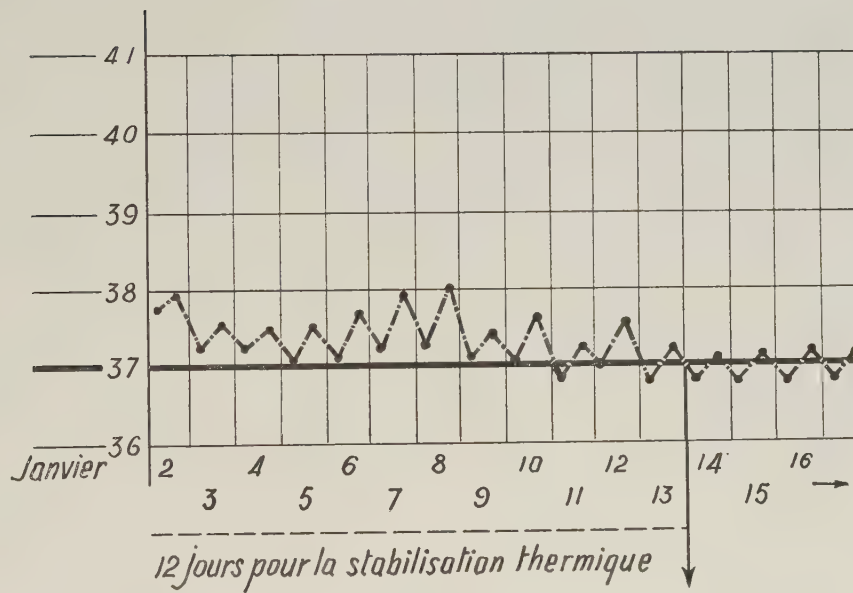
EN CONCLUSION - Dans ce cas de tuberculose ulcéro-caséuse très importante, le produit a entraîné une amélioration considérable.

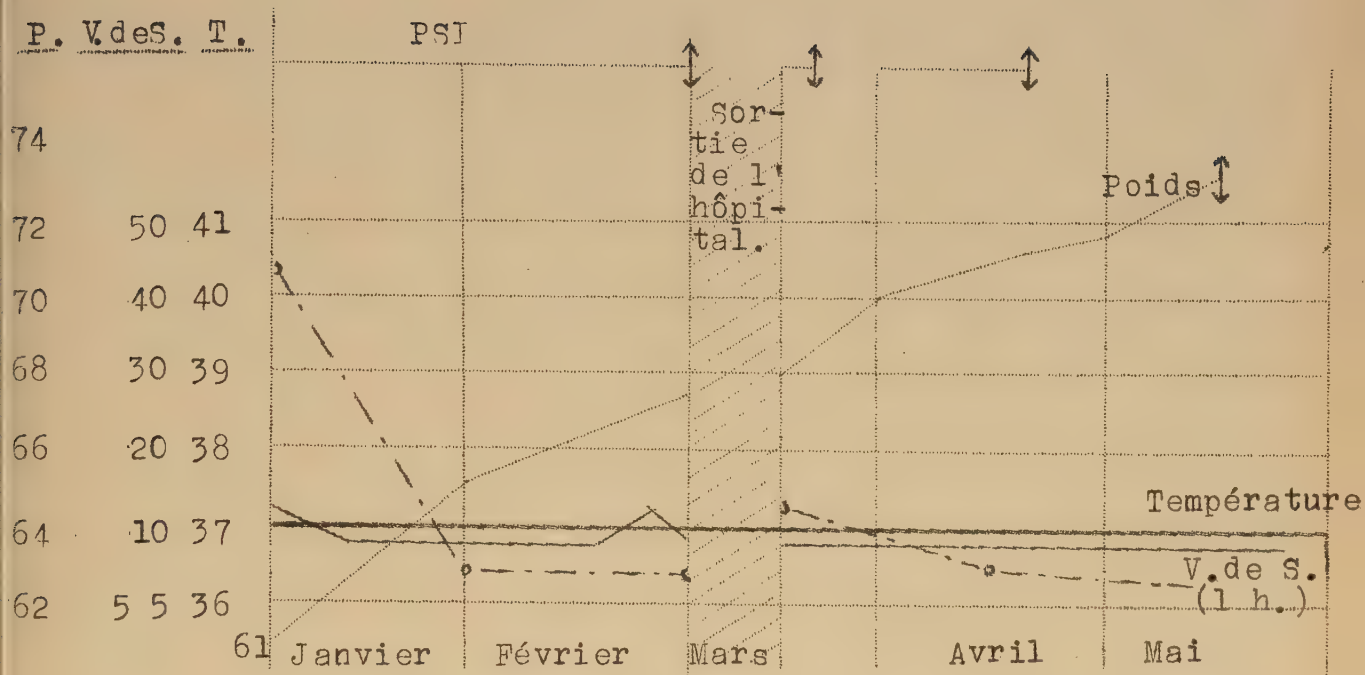
Sur les radiographies, régression des infiltrats péricavitaires à gauche et même diminution considérable de la caverne sous-claviculaire gauche.

Les tomographies montrent cette caverne comme organisée et soufflée, les autres diminuent de volume.

TRO.....LUC...

Paraminosalicylate d'isoniazide





Observation N° 15 - TRO... L.

3.I.1953

2.II.1953

21.IV.1953

PNOP

Observation N° 15 - TRO... L.



OBSERVATION N° 16

Mr VI... 55 ans

Cette observation est particulièrement intéressante, car elle concerne le seul cas qu'il nous a été donné d'observer d'allergie cutanée franche à l'Isoniazide. Un début de traitement par le Rimifon fait en ville avait dû être interrompu à la suite d'une poussée d'urticaire importante. Le malade entre dans le Service avec un infiltrat para-hilaire droit, une température oscillant entre 37-38 - une vitesse de sédimentation à 76-91-100. Il est mis à un traitement mixte Streptomycine - P.A.S. intraveineux. 5 jours après, éruption généralisée, nous pensons à une intolérance à l'un des deux antibiotiques mis en oeuvre - mais nous apprenons alors, que le malade, en cachette, a repris de lui-même de l'Isoniazide. Les antibiotiques usuels sont interrompus et le malade reçoit 6 cachets par jour de paraminosalicylate d'Isoniazide. Nous ne constatons aucun signe d'intolérance, aucune éruption cutanée et la température qui était irrégulière depuis deux mois se stabilise en 20 jours, en même temps que le poids augmente de 4 kgs, que les images radiologiques régressent progressivement et que la vitesse de sédimentation tombe à 10-25-106.

Voici donc une observation qui prouve que l'antibiotique étudié est bien un corps nouveau différent de l'Isoniazide puisque ce malade sensibilisé de façon certaine à l'I.N.H., a pu supporter sans aucun signe d'intolérance, le paraminosalicylate d'Isoniazide.

*

*

*

C O N C L U S I O N S

=====

Nous avons étudié pendant un an, expérimentalement puis en clinique humaine, un nouveau corps, le Paraminosalicylate de l'Isonicotylhydrazide, qui se présente comme un antibiotique actif contre le *Mycobacterium Hominis*.

- Ce corps résulte de la combinaison chimique de l'acide paramino salicylique avec l'Isoniazide. Il ne s'agit pas d'une association mais d'un corps nouveau avec des caractères chimiques qui lui sont propres. C'est une poudre jaune citrin, insoluble dans l'eau à la température ordinaire, de poids moléculaire 290, et dont la formule globale est



- La toxicité aigüe du produit a été étudiée chez la souris par injection intra-musculaire. La dose létale 50 est aux environs de 325 mmg/kg. La mort suit de peu une période d'excitation aigüe prenant la forme d'une crise d'épilepsie, mais jusqu'à 200 mmg/kg, les souris supportent parfaitement

les injections; la marge de sécurité est donc large.

- La tolérance du produit (ou toxicité chronique) a été étudiée chez le cobaye par voie buccale, le produit étant donné pendant deux mois.

On observe une augmentation de poids, plus importante que chez les témoins jusqu'à 20 mmg/kg. La tolérance est parfaite jusqu'à 50 mmg/kg. Les doses de 50 à 70 mmg/kg sont supportées de façon plus irrégulière.

- L'action sur la tuberculose expérimentale du cobaye est manifeste.

Le produit donné dès le lendemain de l'inoculation de l'animal par une souche virulente de BK retarde l'apparition de la tuberculose s'il est donné à dose faible de 10 mmg/kg; après 25 jours de traitement, il n'y a pas de tuberculose apparente, mais on peut voir se développer une tuberculose discrète par la suite. L'arrêt prématuré du traitement est suivi d'une évolution de la maladie. S'il est donné à la dose de 40 à 50 mmg/kg, la réinoculation du broyat de rate au 60ème jour ne tuberculise pas l'animal neuf.

Chez le cobaye tuberculeux, traité 37 à

à 30 jours après inoculation par une souche virulente, un traitement de deux mois à la dose de 50 à 60 mmg/kg guérit l'animal dans la majorité des cas. Si on arrête le traitement trop tôt, il y a reprise évolutive rapide, de même qu'avec les autres antibiotiques.

L'activité du paramino salicylate d'isoniazide sur la tuberculose expérimentale du cobaye est, au moins, égale à celle des autres antibiotiques, Streptomycine et Isoniazide.

- L'étude de la sensibilité in-vitro de l'antibiotique nous a montré que, après 15 jours d'étuve,
- sur une souche sensible, l'Isoniazide et son paramino salicylate ont une activité comparable ;
- sur une souche résistante à l'Isoniazide, le paramino salicylate agit à des doses deux à huit fois moins concentrées ;
- la sensibilité d'une souche à l'Isoniazide in-vitro décroît rapidement, alors que pour son sel elle est remarquablement constante.

Le paramino salicylate d'Isoniazide présente donc une activité indéniable et constante sur le bacille tuberculeux humain qui ne semble pas opposer de résistance rapide à son action, et, fait capital, il agit alors que le bacille est devenu résistant à l'Isoniazide.

- En thérapeutique humaine, nous avons employé le produit chez une centaine de malades, dont 50 % avaient été antérieurement traités par d'autres antibiotiques.

La dose employée a été de 10 mmg/kg, soit un cachet de 10 centigrammes par 10 kg de poids. Chez tous, nous avons constaté une augmentation de poids, de l'appétit, une régularisation de la température, une diminution de la vitesse de sédimentation. L'amélioration radiologique a été nette surtout dans les formes récentes, nodulaires ou avec infiltrats, plus ou moins diffus.

Le fait le plus intéressant est l'action thérapeutique obtenue par ce produit chez des malades ne réagissant plus aux autres antibiotiques. Chez un malade présentant une allergie à l'I.N.H., le traitement par le paramino salicylate d'Isoniazide a pu être poursuivi dans aucun incident.

Nous n'avons pas la prétention de prouver que ce corps est plus actif que la Streptomycine, le P.A.S. ou l'Isoniazide, mais notre étude expérimentale et clinique le montrent efficace au même titre que les

autres, et surtout peuvent agir là où les autres n'agissent plus. Dans la maladie comme la tuberculose, il nous paraît intéressant d'avoir un médicament de plus dans l'arsenal thérapeutique.

Vu :
Le Président :
signé : ETIENNE BERNARD

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET.

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé: JEAN SARRAILH.

ERRATUM

--:-

P. 16 ligne 15

lire que les constituants

P. 17 ligne 17

lire : série de bandes distinctes

P. 22 - tableau

lère colonne : Produit

lire : partie supérieure : P.S.I.

partie inférieure : I.N.H.

P. 25 ligne 1

lire : dans le deuxième cas on isolait

P. 26 ligne 19

lire : plus constantes

P. 33 ligne 4

lire : 6 témoins permirent

P. 36 tableau

lère case en haut à droite :

lire: P.S.I.

P. 41 ligne 2

lire : et les avons sacrifiés

ligne 7

lire : les cas traités par la Dihydromycine présentent

ligne 9

lire : s'avèrent donc insuffisants.

P. 43 - 45

Il n'y a pas de page 44

P. 45 lignes 6 et 7

lire : mais l'injection en est douloureuse chez l'animal.

ligne 24

lire : le produit bacillifère

P. 48 ligne 8

lire : d'une lecture de 15 jours à 1 et 2 mois

P. 49 ligne 6

lire : nous les avons rangées

P. 50 ligne 2

lire : ayant des signes d'intoxi...

P. 58 lignes 9 et 10

lire : impossible à pratiquer

P. 62 courbes :

courbe supérieure : lire MAG... And. Fel.

courbe inférieure : lire MAG... And. Fel.

P. 65 ligne 16

lire : Le 30 mars on crée un P.P.

P. 67 ligne 2

lire : Mr. MEK...

ligne 9

lire : Dès son entrée, le malade est mis à un traitement

P. 69 ligne 1

lire : de bride qui entraîne une perte de poids passagère

P. 66 dernière ligne

lire : et clinique le montre efficace au même titre

P. 102 - le numéro de la page

lire : 102 au lieu de 44

